

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

POUR

922

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel DROSDOWSKY

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 29 septembre 1930, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 1962

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU TESTICULE ENDOCRINE

Essai de codification d'une épreuve de stimulation
par les gonadotropines chorioniques
sous freinage corticosurrénal par la Dexaméthasone
Principales applications cliniques

Président : M. DECOURT, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : DROSDOWSKY

Prénom : MICHEL

Date de soutenance 25 juin 1962

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

DROSDOWSKY (MICHEL)
- Exploration fonctionnelle du
testicule endocrine. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1962,
in-8°, 92 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1962, N°).

DROSDOWSKY (MICHEL)
- Exploration fonctionnelle du
testicule endocrine. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1962,
in-8°, 92 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1962, N°).

DROSDOWSKY (MICHEL)
- Exploration fonctionnelle du
testicule endocrine. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1962,
in-8°, 92 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1962, N°).

DROSDOWSKY (MICHEL)
- Exploration fonctionnelle du
testicule endocrine. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1962,
in-8°, 92 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1962, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel DROSDOWSKY

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 29 septembre 1930, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 1962

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU TESTICULE ENDOCRINE

Essai de codification d'une épreuve de stimulation
par les gonadotropines chorioniques
sous freinage corticosurrénal par la Dexaméthasone
Principales applications cliniques



Président : M. DECOURT, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutailis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN : Léon BINET. *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Gaston CORDIER — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POŁONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.), ABOULKER (P.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) —	
<i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.)	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : MILLIEZ (P.) — <i>Broussais</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.), BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) —	
<i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.)	
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) :	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.), *pr. s. ch.*

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.*; MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.), *pr. s. ch.*; CHRISTOL (D.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JEROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COIJARD (R.), *pr. s. ch.*; MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.*; BLANCHER (G.); Mme CORRE-HURST (L.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.), *pr. s. ch.*; DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Neurologie : M. LAPRESLE (J.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LEVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-Laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.); DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.); HARTMANN (L.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.); LESOBRE (R.); LÉVÊQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.); TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :
 MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :
 MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.),
pr. s. ch.; DURAND (J.); GIRARD *m.*
conf.; HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :
 MM.CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., pr. s. ch.; GREMY (F.), *m.*
conf.; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
 ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phthisiologie :
 MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
 RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
 MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.);
 FLAVIGNY (H.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).
pr. s. ch.

Stomatologie :
 MM. CERNEA (P.); Mme CHAPUT
 (A.), *m. c. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
 MM. CHASSAGNE (P.); MARCHE (J.).

Urologie :
 MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
 QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
 MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
 THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
 MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
 MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
 M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. HAUDIROY (P.), <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.), <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

.

A MES ENFANTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES DECOURT

Professeur de Clinique Endocrinologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de mon respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAX-FERNAND JAYLE

Professeur de Biochimie Médicale

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a inspiré ce travail.

*Il a su me donner l'amour de la Bio-
chimie.*

*Il peut être sûr de mon indéfectible
fidélité.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. QUÉNU

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BARIÉTY

MONSIEUR LE PROFESSEUR S. DE SÈZE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT-DREYFUS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. RAVINA

EXTERNAT EN PREMIER :

MONSIEUR LE DOCTEUR R. BRUNET

INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR A. GROSSIORD

MONSIEUR LE DOCTEUR R.-A. SCHWOB

MONSIEUR LE DOCTEUR H.-P. KLOTZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DECOURT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT-DREYFUS

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BARIÉTY

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. SCHOLLER

Il a guidé mes premiers pas de biochimiste.

Je lui serai toujours reconnaissant de sa sollicitude à mon égard.

A TOUT LE PERSONNEL
DU LABORATOIRE D'HORMONOLOGIE
DE L'ÉCOLE DE PUÉRICULTURE

A MES MAÎTRES ET AMIS
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BOURILLON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BAULIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KRUH

MONSIEUR JARRIGE

MONSIEUR GOT

Docteurs ès Sciences

A TOUS MES AUTRES AMIS
DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MADAME SZPER
A MESDEMOISELLES
CORPECHOT, LAFOSCADE, MÉTAY, POULAIN

Qui m'ont efficacement aidé dans l'accomplissement de ce travail.

Qu'elles soient assurées de ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Le testicule possède deux fonctions différentes qui sont localisées sur deux types de cellules nettement distinctes :

- la fonction de reproduction des tubes séminifères ;
- la fonction endocrine du tissu interstitiel, c'est-à-dire des cellules de Leydig qui sécrètent des Androgènes et des Œstrogènes : fonction dont l'étude fait l'objet de cette Thèse.

Notre travail s'inscrit dans un ensemble de recherches qui ont, de 1950 à ce jour, amené le Professeur JAYLE et ses collaborateurs, à mettre au point chez la femme et chez l'homme des épreuves d'exploration dynamique des fonctions endocriniennes de l'ovaire et du testicule, dans le but d'évaluer la capacité fonctionnelle de ces glandes et de décrire une sémiologie biochimique en pathologie. Ces recherches comportent deux parties nettement distinctes qui se sont développées simultanément.

1° Des méthodes de dosage des différents stéroïdes urinaires ont été mises au point au Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture. On en trouvera l'historique et la description dans les deux premiers volumes de l'« Analyse des Stéroïdes Hormonaux » récemment parus [1]. Nous mentionnerons seulement les méthodes de chromatographie rapide qui ont pour objet d'évaluer avec une spécificité et une précision suffisante pour la clinique, l'Œstriol, la fraction Œstrone-Œstradiol, le Prénandiol et le Prégnanetriol. Le Professeur JAYLE nous a associés à ces recherches au cours d'une année que nous avons passée à l'Ecole de Puériculture grâce à une bourse du C.N.R.S. et il nous a confié la mise au point d'une technique de fractionnement rapide des 17 Cétostéroïdes que nous avons réalisée avec les conseils du Docteur R. SCHOLLER. Nous exposerons plus loin les grandes lignes de cette méthode qui permet de mesurer rapidement et spécifiquement l'ensemble des métabolites provenant des Androgènes Testiculaires. Ce sont ces méthodes de chromatographie rapide auxquelles on doit la réussite des épreuves d'exploration dynamique par les gonadotrophines chorioniques (HGC).

2° La seconde partie de ces recherches a consisté à standardiser les épreuves dynamiques en adaptant à chaque cas particulier la posologie de ces stimulines, le rythme de leur administration et les modalités de prélèvement des urines.

On peut actuellement distinguer deux stades dans l'évolution de l'exploration fonctionnelle par administration de HGC.

Le premier stade a évolué de 1950 à 1957 ; il a consisté en l'administration de gonadotropines chorioniques seules. Il s'est avéré que les doses efficaces étaient sensiblement identiques chez la femme et chez l'homme et qu'elles étaient comprises entre 15.000 et 30.000 U.I. de HGC administrées en trois jours consécutifs. Cependant, le mode d'administration dépend du type d'exploration que l'on désire effectuer.

C'est ainsi que, lorsqu'il s'agit de transformer un corps jaune cyclique en un corps jaune pseudo-gestatif, les injections de HGC doivent être pratiquées soit les troisième, quatrième et cinquième jours du plateau thermique lutéal, soit les troisième, cinquième et septième jours, et les urines recueillies le huitième jour, c'est-à-dire six jours après la première injection. Ce n'est, en effet, que cinq à sept jours après le début de la stimulation que l'excrétion urinaire du Prénandiol et des Œstrogènes devient maximale (M.F. JAYLE et coll. [2 à 10]).

En revanche, il en va différemment des cellules de Leydig et, dès 1957, M.F. JAYLE et ses collaborateurs [11, 12] montraient que l'augmentation des 17 Cétostéroïdes et des Phénolstéroïdes était maximale le jour de la dernière injection lorsqu'on administrait pendant trois jours consécutifs 5.000 ou 10.000 U.I. de HGC. L'augmentation des phénolstéroïdes révèle que le dosage chimique est très supérieur au dosage biologique des Œstrogènes. En effet, MADDOCK et NELSON, dans leurs recherches fondamentales avaient trouvé, en utilisant la méthode biologique, que le taux des Œstrogènes s'élevait de cinq à seize fois au-dessus du niveau de base après administration de 15.000 U.I. de HGC par semaine pendant plusieurs semaines.

En utilisant une méthode de détermination chimique, M.F. JAYLE et coll. trouvent une augmentation de 10 à 70 μ g de Phénolstéroïdes exprimés en équivalents d'œstrone.

La méthode s'est considérablement améliorée en substituant au dosage des 17 Cétostéroïdes Totaux, celui de la fraction Androstérone-Etiocholanolone et le fractionnement des Œstrogènes au dosage des Phénolstéroïdes. Dans le récent travail publié par M.F. JAYLE, R. SCHOLLER et coll. en 1962 [13], il apparaît que chez l'homme normal, on constate une augmentation de l'Androstérone-Etiochola-

nolone, dont le taux est multiplié en moyenne par 1,7 et des trois Œstrogènes principaux dont la somme devient trois fois plus élevée après l'épreuve. De plus, la fraction Œstrone-Œstradiol subit une augmentation plus forte que la fraction Œstriol.

Le deuxième stade de la standardisation de l'épreuve aux gonadotropines chorioniques a débuté avec la commercialisation de la Dexaméthasone, corticostéroïde de synthèse, qui est un puissant freinateur de l'activité surrénalienne à une posologie de 2,5 à 3,5 mg par jour pendant cinq jours. En couplant l'épreuve de freinage avec la stimulation par les gonadotropines chorioniques, il devient donc possible d'évaluer exclusivement la vague hormonale provenant des gonades sans interférence possible avec une réaction surrénalienne. Une telle épreuve a été appliquée chez la femme à l'exploration de la fonction lutéale et a permis l'étude de la fonction androgène de l'ovaire [14].

Des recherches réalisées en collaboration avec NETTER, MAUVAIS-JARVIS d'une part [15] et avec J. DECOURT d'autre part [16], ont montré l'intérêt de cette méthode pour le diagnostic de la maladie de Stein-Leventhal. MAUVAIS-JARVIS et BAULIEU ont apporté des données intéressantes sur l'élévation des sulfates d'Androstérone et d'Étiocholanolone dans cette affection. La même épreuve a été appliquée chez l'homme dans un travail réalisé à la Clinique Endocrinologique du Professeur DECOURT et le Laboratoire d'Hormonologie du Professeur JAYLE. En 1959, JAYLE, DECOURT et DOUMIC [17] constataient que chez les sujets castrés on ne trouvait, après l'épreuve, que des traces de stéroïdes, comme chez la femme castrée.

Dans notre Thèse, nous avons rassemblé l'ensemble des observations de l'Ecole de Puériculture dont une grande partie provient de la Clinique Endocrinologique. Nous nous sommes particulièrement attachés dans le travail qui nous a été confié, à préciser plusieurs points et à pousser les recherches analytiques sur les deux fractions des conjugués urinaires ester-sulfates et glucuronides.

Dans la première partie de notre travail, nous avons étudié la cinétique du freinage des corticosurrénales par la Dexaméthasone, afin de préciser le jour à partir duquel l'activité surrénalienne est pratiquement supprimée. Nous avons ensuite comparé les résultats obtenus en administrant, d'une part 15.000 U.I. de HGC, d'autre part 30.000 U.I. en trois jours ; nous avons également précisé si la réponse maximale se produisait le dernier jour des injections ou le lendemain, ce qui n'apparaissait pas nettement à partir des résultats antérieurs. Enfin, nous avons fractionné les 17 Cétostéroïdes par chromatographie sur papier, après avoir séparé la fraction ester-sulfate de la fraction glucuronide.

Dans la deuxième partie, nous avons réuni les résultats de cette épreuve de stimulation leydigienne sous freinage corticosurrénal dans différents types pathologiques dont les cas proviennent du Laboratoire de l'Ecole de Puériculture et de la Clinique Endocrinologique de la Pitié. Les principaux cadres pathologiques étudiés ont été :

- les hypogonadismes hypergonadotropiques, dont le syndrome de Klinefelter ;
- les hypogonadismes hypogonadotropiques ;
- les gynécomasties ;
- les troubles de la fonction exocrine du testicule (oligoasthénospermie, azoospermie, impuissance...).

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans l'enseignement, les conseils et les sages critiques de nos Maîtres, le Professeur M.F. JAYLE et le Professeur J. DECOURT. Le Docteur R. SCHOLLER nous a fait bénéficier de ses conseils éclairés.

Qu'ils en soient encore remerciés.

GÉNÉRALITÉS

I - RAPPEL MÉTABOLIQUE

A) Métabolisme des androgènes

1) *Anabolisme* (tableau I)

a) AU NIVEAU DU CORTEX SURRÉNALIEN

L'Acétate ou le Cholestérol donnent par l'intermédiaire de la Prénénolone, ou peut-être directement, de la Déhydroépiandrostérone (DORFMAN [19]) qui est transformée partiellement en Androstènedione (BLOCH [20]), transformée elle-même partiellement en 11β hydroxyandrostènedione.

En effet, on trouve presque constamment de la DHA dans les incubats surrénaux (BLOCH [21], UNGAR [22]).

L'incubation de corticosurrénaux humaines en présence d'Acétate marqué donne lieu à une production importante d'Androstènedione, de 11β hydroxyandrostènedione et surtout de DHA [20].

L'ACTH augmente cette production de façon importante en agissant probablement au stade de transformation du Cholestérol en Prénénolone (HAYNES [23], KORITZ [24]).

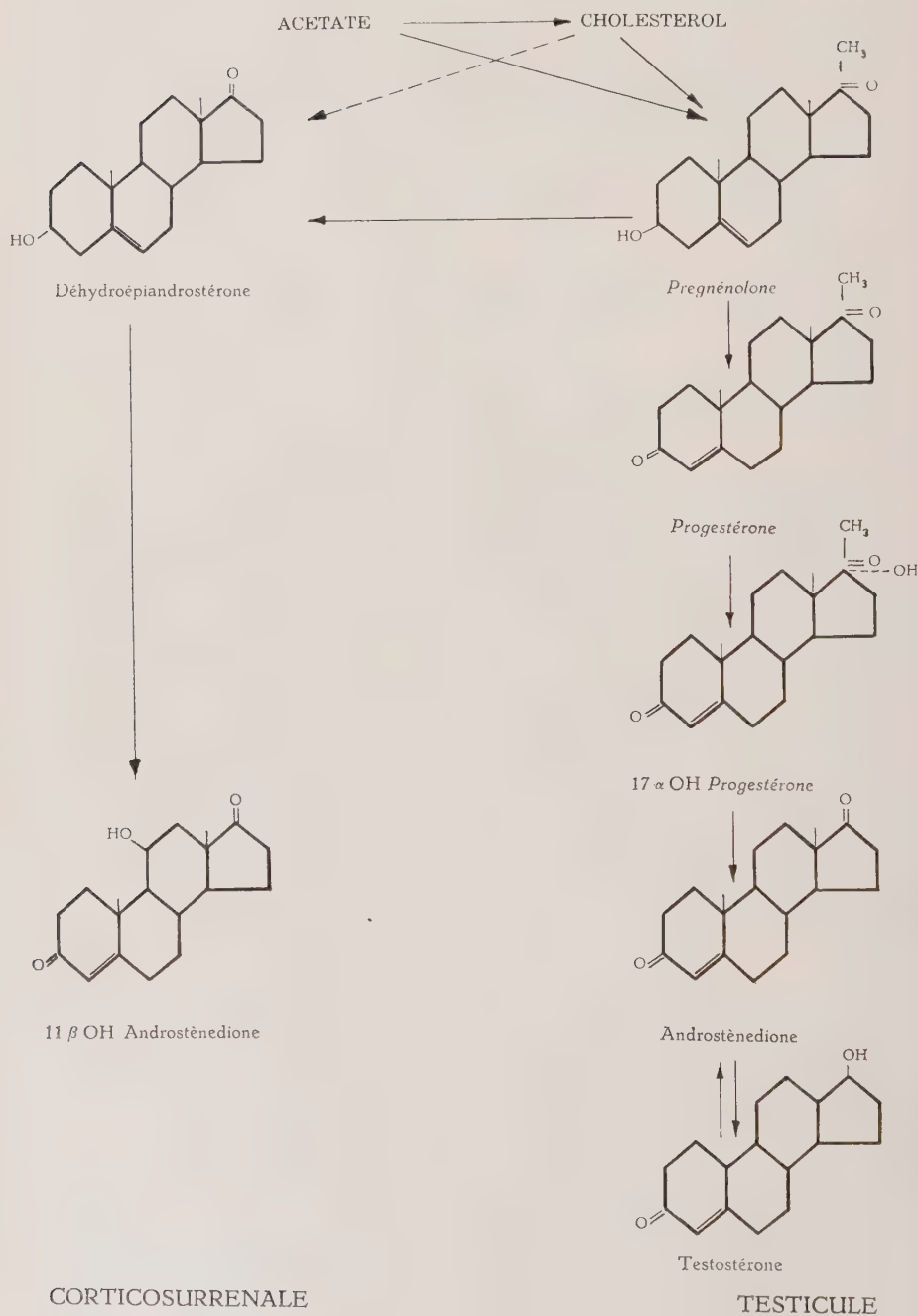
b) AU NIVEAU DU TESTICULE

La voie anabolique part de l'Acétate ou du Cholestérol, passe par la Prénénolone, puis la Progestérone, puis la 17α OH Progestérone, pour aboutir à l'Androstènedione [19] qui est en équilibre avec la Testostérone. Cette voie a été tracée grâce à de nombreux travaux :

BRADY [25] en incubant des coupes de testicule avec de l'Acétate ^{14}C , obtient de la Testostérone marquée.

SAVARD et coll. [26], par perfusion de testicule humain isolé avec de l'Acétate ^{14}C , obtiennent de la Testostérone et de l'Androstènedione marquées.

TABLEAU I
Biogenèse des Androgènes (simplifiée)



SLAUNWHITE, incubant des testicules de rat avec de la Progestérone 4^{14}C et 21^{14}C , obtient de l'Androstènedione et de la Testostérone marqués [27].

LYNN [28], SAVARD [29] mettent en évidence par des expériences identiques de la $17\alpha\text{OH}$ Progestérone au niveau du testicule.

Enfin, LUCAS [30] isolé de la Testostérone du sang veineux testiculaire.

Quant à l'action de la gonadotropine, elle semble s'exercer au même niveau que l'ACTH. Mais cette action stimulinique est spécifique : l'ACTH n'agit que sur la surrénale, la gonodostimuline que sur la gonade (DORFMAN [19], BRADY [25]).

Ainsi, on trouve dans le sang veineux de la DHA et de la 11OH Androstènedione d'origine surrénale, de la Testostérone d'origine testiculaire et de l'Androstènedione d'origine mixte (WEST [31]). On peut estimer à 5 - 10 mg la sécrétion journalière des androgènes surrénaliens et à 10 mg celle des androgènes testiculaires.

2) *Catabolisme* (tableau II)

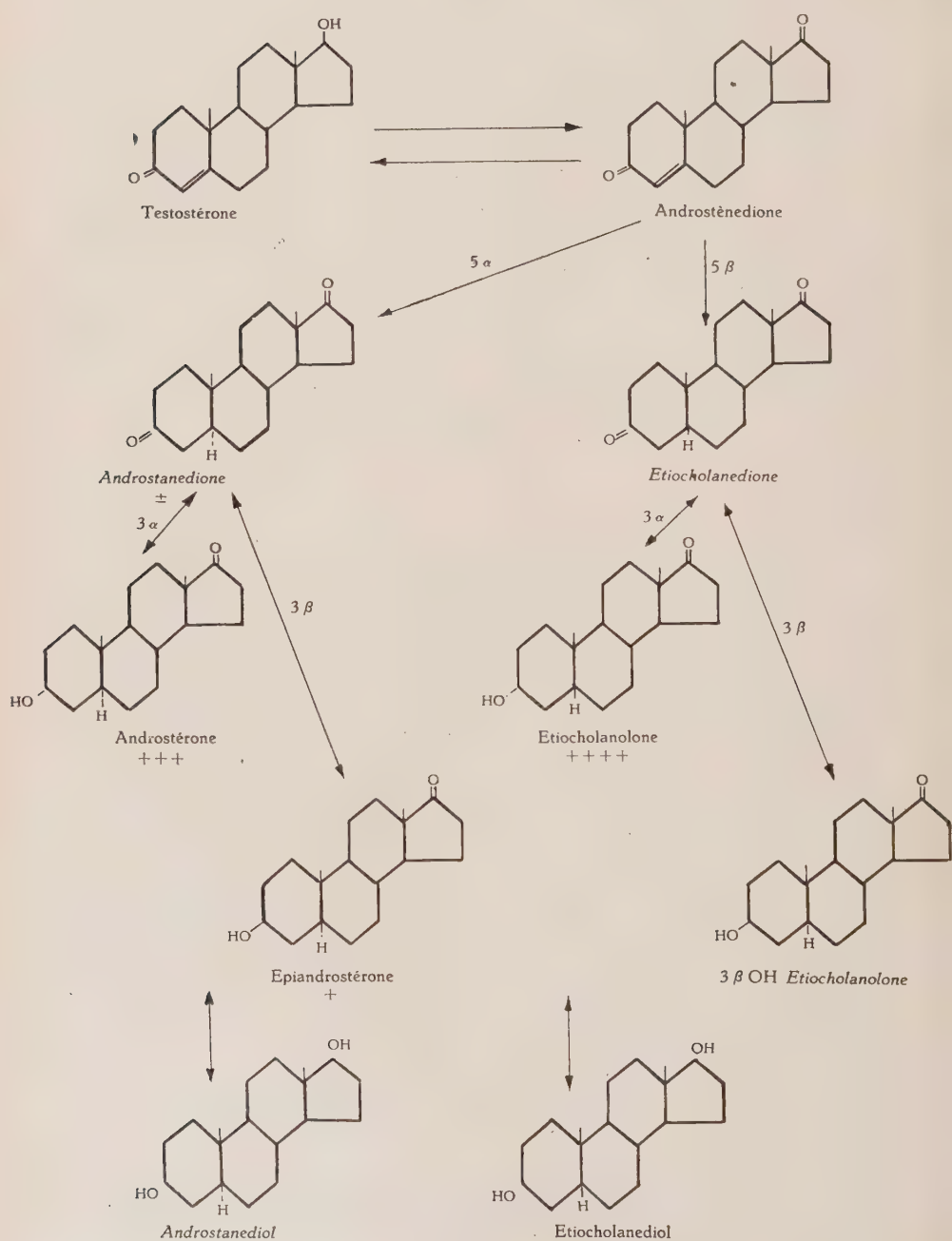
Les hormones sont rapidement catabolisées au niveau du foie et plus accessoirement au niveau du rein et sont excrétées en quasi-totalité dans les urines. (96 % de la radioactivité injectée se retrouve dans les urines et 4 % dans les fèces). (SLAUNWHITE [32]). La DHA est incomplètement catabolisée, 10 à 20 % sont éliminés sans transformation, sous forme de sulfate labile. 10 à 20 % sont transformés en Androstérone et Etiocholanolone (DORFMAN [33]).

Pour les autres androgènes, le catabolisme est identique. Il procède par hydrogénation successive [33]. L'Androstènedione donne d'une part de l'Androstanedione (5α) puis de l'Androstérone (3α) et de l'Epiandrostérone (3β), plus accessoirement de l'Androstanediol; d'autre part de l'Etiocholanedione (5β) puis de l'Etiocholanolone (3α) et de la $3\beta\text{OH}$ Etiocholanolone, accessoirement de l'Etiocholanediol. Les métabolites majoritaires sont l'Androstérone et l'Etiocholanolone. En effet, on retrouve après injection de Testostérone 4^{14}C , 36 % de la radioactivité injectée sur l'Androstérone et l'Etiocholanolone. (BONGIOVANNI [34]).

Enfin dans les urines, on retrouve des métabolites 11 oxygénés . Ils proviennent du catabolisme de la $11\beta\text{OH}$ Androstènedione et du Cortisol. Ils sont donc d'origine exclusivement surrénale. (BRADLOW et GALLAGHER [35]).

En fait, il n'y a pratiquement pas de catabolites libres circulants. Le foie libère des sulfo ou des glucuro-conjugués. (LIEBERMAN [36],

TABLEAU II
Catabolisme des Androgènes testiculaires



KELLIE et WADE [37]). Dans le sang artériel, on trouve très peu de glucuro-conjugués, car leur clearance est voisine de la clearance glomérulaire (# 120) (MIGEON [38, 39], BAULIEU [40]). On en trouve moins de 5 μ g pour 100 ml de plasma.

On trouve beaucoup plus de sulfo-conjugués, car leur clearance est basse (# 10).

— DHA	50	μ g	pour	100	ml	de	plasma
— Androstérone	15		»		»		
— Etiocholanolone ...	5		»		»		

Dans les urines (BAULIEU et coll. [41, 42]).

S 17 CS	2 - 7
— DHA	1 - 4
— Androstérone	0,5 - 3
— Etiocholanolone	0,3 - 2
— Epiandrostérone	0 - 1
— 3 β OH Etiocholanolone	0 - 1
G 17 CS	7 - 12
— Androstérone	2 - 6
— Etiocholanolone	3 - 6
— 11 β hydroxy Etiocholanolone	0,5 - 2,5
— 11 β hydroxyandrostérone	0,5 - 2,5
— 11 cétoétiocholanolone	0,5 - 2,5

En conclusion, les 3 α stéroïdes sont pour 80 % glucuro-conjugués et 20 % sont sulfo-conjugués. Les 3 β stéroïdes sont en quasi-totalité sulfo-conjugués.

Nous insisterons moins sur le métabolisme des Oestrogènes et des Prégnanestéroïdes.

B) Métabolisme des œstrogènes testiculaires

Tableau III

Le testicule secrète des œstrogènes. Il y a déjà longtemps que BEALL [43] a mis en évidence l'Œstrone et l'Œstradiol dans le testicule d'étalon. Plus récemment on a isolé de l'Œstradiol 17 β du testicule humain (GOLDZIEHER [44]). D'autres auteurs (BAGGETT et DORFMAN [45]) ont montré que les homogénats de testicule incubés avec de la Testostérone 4C₁₄ donnaient lieu à la production d'Œstrone et d'Œstradiol 17 β .

Il est maintenant démontré que les Œstrogènes proviennent des androgènes et en particulier de l'Androstènedione par une série de

Ces chiffres sont peu différents de ceux donnés par BROWN [48].

Il faut encore rappeler brièvement les nombreuses recherches ayant pour but de déterminer l'origine exacte des œstrogènes testiculaires. Certains ont pensé la voir dans les cellules de Sertoli (WITSCHI [49]), d'autres dans les cellules germinales (Mc CULLAGH et SCHAFFENBURG [50, 51, 52]). Actuellement, depuis les travaux de MADDOCK et NELSON [53, 54, 55], de VENNING [56], il ne semble pas faire de doute que cette origine est leydigienne. Il semble d'autre part d'après PASCHKIS [57], que les phénol-stéroïdes de l'homme n'apparaissent pas comme des sous-produits du métabolisme de la Testostérone, mais que dans une certaine mesure, leurs taux et leurs variations sont indépendants de ceux des androgènes testiculaires.

C) Métabolisme des prégnanestéroïdes testiculaires

La 17α hydroxy Progesterone qui apparaît dans la chaîne anabolique de la Testostérone, se dégrade pour une faible part et aboutit à la formation de Prénandiol (Prégnane 3α 21α diol et Pregnanetriol (Prégnane 3α 17α 21α triol) (LANDAU [59]).

Les taux journaliers varient légèrement suivant les techniques, mais restent compris entre :

- 0,1 et 1 mg pour le Prénandiol ;
 - 0,3 et 1,5 mg pour le Pregnanetriol (HENRY et THEVENET [60], KLOPPER [61], COX [62]).
-

II - EXPLORATION ENDOCRINIENNE

Comme toutes les explorations endocriniennes, l'exploration fonctionnelle du testicule est passée par deux étapes : statique, puis dynamique grâce à l'utilisation de l'hormone gonadotrope chorale (HGC).

A) Etape statique

Cette étape a d'abord comporté uniquement l'étude des 17 Cétostéroïdes totaux, puis celle des androgènes urinaires fractionnés.

a) ETUDE DES 17 CÉTOSTÉROÏDES TOTAUX

D'emblée, cette étude se heurte à deux difficultés majeures, c'est d'une part, l'extrême variabilité des 17 Cétostéroïdes d'un sujet à l'autre (6,5 à 17 mg dans une statistique de JAYLE et coll. [12], d'autre part HAMBURGER [63] a montré que chez le même sujet les 17 Cétostéroïdes étaient susceptibles de varier de façon importante d'un jour à l'autre (9,0 à 16,4 mg) et que ces variations revêtaient un rythme cyclique correspondant à trois périodes de l'année. Cependant, les moyennes obtenues pour ces trois périodes présentent entre elles peu de différence. Si bien que l'appréciation du caractère normal ou pathologique du taux des 17 Cétostéroïdes totaux n'a aucune valeur en dehors d'un contexte clinique bien précis. Par ailleurs, au cours des hypogonadismes dont le type le plus parfait est l'eunuchisme par castration bilatérale, il est fréquent de trouver malgré tous les symptômes cliniques d'insuffisance testiculaire, un taux de 17 Cétostéroïdes normal (JAYLE, DECOURT et DOUMIC [17]). Il en est de même dans l'absence congénitale des testicules ainsi que dans le syndrome de Klinefelter (KLINEFELTER et coll. [64]).

Par ailleurs, le dosage simple des 17 Cétostéroïdes ne permet en aucune façon de préjuger de l'origine primitive ou secondaire

d'une insuffisance testiculaire. Enfin, au cours des hyperfonctionnements d'origine tumorale bénigne ou maligne, une élévation du taux des 17 Cétostéroïdes totaux est en règle observée. Mais on a décrit des cas de tumeur bénigne du testicule avec un taux de 17 Cétostéroïdes totaux normal ou à la limite supérieure de la normale (WARD [65]). Tous ces faits montrent à l'évidence, l'insuffisance du seul dosage des 17 Cétostéroïdes totaux pour apprécier un trouble de la fonction endocrine du testicule.

b) ETUDE DES 17 CÉTOSTÉROÏDES FRACTIONNÉS

Le fractionnement des 17 Cétostéroïdes quelle que soit la méthode employée :

- solubilité différentielle selon le pH dans le butanol (JAYLE et BAULIEU [66]),
- chromatographie sur alumine,
- chromatographie sur papier,

n'a apporté que peu d'éclaircissement en pathologie testiculaire. En effet, nous avons vu que l'Androstérone et l'Étiocholanone (fraction

TABLEAU IV

	Dingemans (67)	Birke - Plantin (68)	Pond (69)	Zygmuntowicz (70)	Johnsen (71)	Masuda (72)
Stéroïdes non alcooliques	I/2 - I6*	5 - 8	2I	2,4	5,3	IO
β Stéroïdes	II-III/8-4I	6 - IO		7,7	13 - 18	12
α Stéroïdes	IV-V/33-63	65 - 68	66	39,7 33,6	51 - 46	63
II oxy- stéroïdes	VI-VII/4-23	6 - II	IO	17,1	37 - 25	IO
	VIII/0-I5	2 - 3				

x Tous ces chiffres sont exprimés en %

A + E) proviennent du catabolisme de l'Androstènedione produite aussi bien par le testicule que par la surrénale. Si bien que l'appréciation d'un désordre testiculaire ne peut se faire le plus souvent

que par différence, sachant que la DHA et les 17 Cétostéroïdes 11 oxygénés sont exclusivement d'origine surrénale. Cependant, il est des cas où la fraction (A + E) est diminuée en valeur absolue (castration, agénésie testiculaire, KLINEFELTER, cryptorchidie, andropause surtout) montrant à l'évidence que la normalité fréquente du taux des 17 Cétostéroïdes totaux est le reflet d'une sécrétion compensatrice en androgènes de la cortico-surrénale.

Le *tableau IV* donne le pourcentage des différentes fractions suivant les auteurs, chez l'homme normal.

c) ETUDE DES ŒSTROGÈNES

Les mêmes remarques que nous avons faites pour les 17 Cétostéroïdes s'appliquent aux œstrogènes. En effet, la cortico-surrénale et les cellules de Leydig du testicule produisent des Phénolstéroïdes dont les 4/5^e sont d'origine testiculaire. Mais alors que l'on s'attendrait à voir le taux des œstrogènes s'abaisser de 80 %, au cours d'une castration par exemple, on observe souvent comme pour les 17 Cétostéroïdes une compensation surrénale. C'est ainsi que dans des études réalisées au Laboratoire de l'Ecole de Puériculture, sur des sujets castrés, le taux moyen des phénolstéroïdes totaux est de 12 μ g alors qu'il est de 13 μ g pour le lot témoin [12]. Il en est de même pour le fractionnement des œstrogènes [47] où le taux de chacun des 3 phénolstéroïdes est si faible individuellement, qu'il est difficile de faire la part du normal et du pathologique.

Finalement, nous voyons que si les dosages statiques globaux ou fractionnés ont apporté des éclaircissements sur l'appréciation de la normalité, ils se montrent fort insuffisants en pathologie.

B) Etape dynamique

L'utilisation des hormones chorioniques des urines de femmes enceintes (HGC) a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie testiculaire.

En effet, les travaux expérimentaux de SIMPSON et EVANS ont établi que le facteur ICSH provoque une stimulation élective des cellules de Leydig de l'animal impubère ou hypophysectomisé. Les gonadotropines chorioniques ont une action analogue. Elles augmentent le volume des noyaux des cellules de Leydig, ce qui est pour

TONUTTI [73] le meilleur critère de leur action biologique. Leur administration chez l'homme provoque une prolifération cellulaire leydigienne. Cependant, si à doses modérées elles n'ont aucune action sur la spermatogénèse, des doses massives et prolongées peuvent entraîner une azoospermie par sclérose des tubes séminifères du fait d'un blocage de FSH par les taux accrus d'androgènes et d'œstrogènes endogènes (MADDOCK et NELSON [54, 55]). En effet, les gonadotropines chorioniques provoquent une augmentation des 17 Cétostéroïdes, des phénolstéroïdes et des prégnanestéroïdes variable avec les doses injectées (MADDOCK et NELSON [54, 55], JAYLE et coll. [11, 12]).

Si l'on est certain de la production accrue de ces stéroïdes sous l'action de HGC, on a longtemps débattu pour savoir si les gonadotropines chorioniques avaient aussi une action sur la fonction androgène de la corticosurrénale. Parmi les physiologistes, l'accord n'est pas encore fait sur ce point ; certains (DE BOISSEZON [74], BOTELLALLUSIA [75, 76], ZINSSER [77]) ont mis en évidence des effets de la stimulation de la corticosurrénale chez l'animal, d'autres (GREEP [78], DICZFALUSY [79], SAKIZ [80]) n'ont observé aucune action. Les différents travaux effectués chez l'homme montrent les mêmes divergences. ALBRIGHT [81] et avec lui un grand nombre d'auteurs [82 à 89] ont trouvé une augmentation significative des 17 Cétostéroïdes après HGC chez des sujets humains castrés des deux sexes et des femmes ménopausées ou réglées.

Cependant les travaux les plus récents et en particulier ceux de l'Ecole de Puériculture ne confirment pas ces données avec des doses analogues [11, 12, 90 à 98].

Quoi qu'il en soit, de nombreuses publications montrent que l'administration à des hommes normaux, de 10.000 à 100.000 U.I. de HGC, détermine une augmentation de 50 à 100 % des 17 Cétostéroïdes. Il en est de même en cas d'insuffisance testiculaire secondaire. De plus, MADDOCK et NELSON [54, 55] ont montré par une méthode biologique que les HGC provoquaient une augmentation des œstrogènes dont le taux s'élève de 2 à 9 μ g au-dessus de la valeur de base. C'est pour ces auteurs le meilleur test de l'activité leydigienne. Ces constatations ont été confirmées par JAYLE [11, 12] et DICZFALUSY [99], au moyen de méthodes chimiques. Celles-ci ont l'avantage de donner une augmentation en μ g beaucoup plus importante que par la méthode biologique. Ainsi, il s'avère que la méthode chimique, beaucoup plus quantitative et plus rapide, est très supérieure à la méthode biologique, pour évaluer la production des œstrogènes sous HGC, chez l'homme.

Enfin, l'action des HGC sur la prégnanetriolurie a été démontrée. LANDAU [59], administrant 5.000 U.I. par jour pendant quatre jours, observe une augmentation de 100 à 150 %, alors que chez l'eunuchoïde ou la femme ovariectomisée le taux reste très bas (0,1-0,3).

Il en est de même pour le Prégnañdiol dont le taux s'élève de 50 à 100 %, après trois fois 10.000 U.I. de HGC (JAYLE et coll. [11]).

Avant de terminer ce chapitre, nous donnerons les principaux résultats obtenus au Laboratoire de l'Ecole de Puériculture, après administration de 30.000 U.I. d'HGC en trois jours consécutifs chez l'homme normal [13], le prélèvement urinaire étant fait le jour de la dernière injection.

TABEAU V. — *Elimination des stéroïdes avant et après 30.000 U.I. de gonadotropines chorioniques à des hommes normaux*
(d'après JAYLE et coll. [13])

		BASE	HGC
15 sujets de 20 à 45 ans	17 Cétostéroïdes	8,0 - 22,0 ^x 12,6 ^{xx}	9,5 - 31,0 19,0
	Fraction (A + E)	4,0 - 15,0 7,5	6,0 - 24,3 13
	DHA	0,2 - 6,5 2,2	0,1 - 5,6 2,2
	11 oxy 17 CS	1,3 - 4,9 3,0	1,8 - 6,5 3,4
23 sujets de 20 à 45 ans	Cestriol O _{III}	3,0 - 10,5 7,8	10,5 - 38,0 20,4
	Oestrone O _I	1,5 - 11,0 5,9	5,0 - 35,0 20,6
	Cestradiol O _{II}	1,0 - 6,0 3,0	4,0 - 18,0 9,5

xx Moyennes

x Extrêmes

L'augmentation moyenne des phénolstéroïdes totaux est de 202 %, celle de l'Œstriol (O_{III}) de 161 %, celle de l'Œstrone (O_I) de 243 % et celle de l'Œstradiol (O_{II}) de 216 %. L'élévation des 17 Cétostéroïdes totaux est en moyenne de 50 %, celle de la fraction (A + E) de 73 %, alors que celle de la DHA et des 17 Cétostéroïdes 11 oxygènes est pratiquement nulle.

L'augmentation (Δ) des œstrogènes est plus importante ($\times 3$) que celle de la fraction (A + E) ($\times 1,7$) et porte surtout sur la fraction Œstrone-Œstradiol :

$$\frac{\Delta O_{III}}{\Delta O_I - O_{II}} = 0,6.$$

M.F. JAYLE considère que la réponse est normale lorsque :

- a) le Δ (A + E) est supérieur à 2,5 mg ;
- b) le Δ Phénolstéroïdes totaux est supérieur à 15 μ g ou que le $\Delta O_I - O_{II}$ est supérieur à 10 μ g.

DICZFALUSY retrouve approximativement les mêmes résultats [99], mais le prélèvement urinaire étant fait plus tard, la fraction Œstriol redevient prédominante.

HUIS IN'T VELD préfère prélever les urines pendant douze jours après la première injection, arguant du fait que certains sujets ont une réponse tardive aux HGC [100].

Cette technique apporte donc des résultats inestimables dont nous verrons plus loin quelques applications cliniques.

Pour couper court aux critiques des tenants de la stimulation corticosurrénale par HGC, nous avons tenté d'améliorer cette épreuve en éliminant complètement la sécrétion androgénique corticosurrénale par l'administration simultanée de Dexaméthasone, selon les modalités antérieurement précisées par JAYLE et coll.

C) Freinage hypophysaire par les corticoïdes

Depuis que l'on sait que la libération d'ACTH endogène est régit par la teneur du sang en Cortisol circulant, on a tenté d'appliquer cette notion d'équilibre à un usage clinique.

WILKINS [101] fut le premier à démontrer, en 1950, l'action inhibitrice de la Cortisone sur la sécrétion d'androgènes, à propos d'un cas d'hyperplasie surrénale virilisante.

Peu de temps après, les travaux de FRASER [102] révélaient la possibilité d'atrophie de la corticosurrénale, après des traitements cortisoniques prolongés. Il semblait donc certain que, de même que le taux d'ACTH circulant règle la sécrétion du Cortisol, celui-ci en retour module celui de l'ACTH.

Plus tard, GELLER et coll. [103] ont pu prouver que l'action inhibitrice des corticoïdes naturels ou synthétiques se fait à l'échelon hypophysaire et non pas périphérique au niveau de la surrénale. Mais ce n'est qu'en 1955 que cette constatation put être érigée en un véritable test d'exploration de la fonction corticosurrénale (LAIDLAW [104], KUPPERMANN [105]). Cependant, la Cortisone ou l'Hydrocortisone (Cortisol) étaient loin de donner toute satisfaction. En effet, pour inhiber la sécrétion corticosurrénale de façon satisfaisante, il était nécessaire d'administrer des doses considérables, de l'ordre de 200 mg par vingt-quatre heures, si bien que les métabolites du corticoïde administré interfèrent avec les métabolites endogènes et faussent l'appréciation du test.

C'est pourquoi tous les efforts de ces dernières années ont porté sur la synthèse de corticoïdes plus puissants, recherches d'autant plus motivées que le pouvoir anti-inflammatoire est sensiblement parallèle au pouvoir anti-ACTH.

Nous ne ferons que rappeler brièvement les différentes étapes de ces recherches qui sont bien connues (JAYLE, DECOURT, MAUVAIS-JARVIS [106, 107]).

Le premier progrès réalisé a été la synthèse de la 9 α fluoro-hydrocortisone dont l'action anti-ACTH est cinquante fois plus grande.

L'étape suivante a été la synthèse de la Delta-Cortisone (Prednisone) et de la Delta-Hydrocortisone (Prednisolone) par introduction d'une double liaison entre C₁ et C₂. Cependant, si 30 mg de Prednisone sont suffisants pour obtenir un freinage efficace de la corticosurrénale, le taux de ses métabolites urinaires est encore trop important pour obtenir une appréciation valable. Cette difficulté s'est trouvée aplanie par l'utilisation de la 9 α Fluoro-Prednisolone (LIDDLE [108]). Son pouvoir hypophyso-freinateur est quinze fois supérieur à celui de la Prednisone, ce qui en a permis l'usage à la dose de 2 mg par vingt-quatre heures (DECOURT et JAYLE [109], DE GENNES et BRICAIRE [110]). Mais ce corps présente encore l'inconvénient d'avoir une forte activité minéralo-corticoïde, qui en limite l'emploi dans des traitements au long cours.

Enfin, la préparation par SARETT et coll. [111] du dérivé méthylé en 16 de la 9 α Fluoro-Prednisolone (Dexaméthasone) a aplani toutes ces difficultés.

Ce corps est actuellement le corticoïde de synthèse le plus puissant, en particulier au point de vue action anti-ACTH (700 fois supérieure à celle du Cortisol, 30 fois celle de la Prednisone, 2 fois celle de la Fluoro-Prednisolone (BUNIM [112])).

La Dexaméthasone offre tous les critères de sécurité pour une épreuve de freinage correct ; elle a une action minéralo-corticoïde très faible et est un hypophyso-freinateur très puissant, ce qui en permet l'utilisation à très faibles doses, si bien que le taux de ses métabolites urinaires est négligeable.

Des études réalisées surtout chez la femme ont permis de préciser la dose nécessaire et suffisante pour obtenir un freinage cortico-surrénal satisfaisant ; elle est de 3 mg par jour pendant cinq jours consécutifs (DECOURT, JAYLE et MAUVAIS-JARVIS [113, 114]).

TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

Partant des résultats décrits plus haut, nous avons entrepris chez l'homme normal :

1° D'étudier la rapidité et l'efficacité du freinage par la Dexaméthasone.

2° De préciser les conditions d'une épreuve de stimulation testiculaire sous freinage corticosurrénal.

3° Dans 4 cas, nous avons procédé à une étude analytique des différents stéroïdes aux trois stades de l'épreuve.

A) Techniques utilisées *

Nous ne ferons que citer :

— Dosage des 17 Cétostéroïdes par la méthode de COHEN et SALTER, modifiée par JAYLE et coll. [115].

— Dosage de la Déhydroépiandrostérone (DHA) par la technique de TALBOT modifiée par JAYLE et coll. [116].

— Dosage des 17, 21 dihydroxy 20 cétostéroïdes (17 OH CS) par la méthode de PORTER et SILBER, selon la modification de SCHOLLER et coll. [117].

— Dosage des Phénolstéroïdes Totaux (PS) par la méthode de JAYLE et coll. [118].

— Fractionnement chromatographique sur papier des 17 Céto-stéroïdes par la technique de ZAFFARONI modifiée par SAVARD [119, 120]. Deux systèmes ont été utilisés :

a) ligroïne/propanediol (V/V pour les stéroïdes moins polaires (17 Cétostéroïdes non oxygénés en 11);

(*) On trouvera la description de toutes ces techniques dans [1].

b) hexane-benzène propanediol 1/1 (V/V) pour les stéroïdes les plus polaires (17 cétostéroïdes 11 oxygénés).

— Chromatographie des Phénolstéroïdes, selon la méthode de BROWN [48].

— Dosage des fractions Œstriol et Œstrone-Œstradiol selon la méthode de JAYLE et coll. [47].

— Séparation chromatographique du Prénandiol et du Prénanetriol par la méthode de JAYLE et CRÉPY [121].

— Solvolyse des 17 CS conjugués par la méthode de BAULIEU et coll. [42].

— Fractionnement chromatographique rapide des 17 Cétostéroïdes sur alumine [122] que nous décrirons brièvement, car nous l'avons utilisé dans toutes les déterminations de la fraction (A + E) et sa mise au point a véritablement constitué l'étape technique préliminaire de ce travail. De nombreuses méthodes avaient déjà été élaborées depuis les premières publications de CALLOW [123] et de DINGEMANSE [67]. Toutes ces méthodes ont l'inconvénient de comporter un grand nombre de fractions, ce qui implique de nombreux dosages des 17 Cétostéroïdes et, partant, une application difficile en routine clinique. Considérant que la séparation de l'Androstérone et de l'Etiocholanolone offre encore peu d'intérêt en pathologie endocrinienne courante, nous avons mis au point, sous la direction de M.F. JAYLE et R. SCHOLLER, une séparation rapide qui procède en deux temps :

1) Hydrolyse labile de la DHA à pH 4,7, puis extraction de ce stéroïde par le dichlorométhane.

2) Hydrolyse enzymatique des 17 Cétostéroïdes restants par la β glucuronidase d'*Helix Pomatia* à pH 5,2. L'hydrolysate est extrait par le dichlorométhane.

L'extrait est chromatographié sur une colonne d'alumine de 0,9 g et l'élution de la fraction (A + E) effectuée par 70 ml de Benzène hydraté à 0,1 % d'éthanol. Le taux des 17 Cétostéroïdes 11 oxygénés est évalué soit par différence, soit après élution par 10 ml de Benzène-éthanol à 4 % si leur taux est faible.

On obtient ainsi les valeurs des trois fractions :

— Déhydroépiandrostérone ;

— Androstérone + Etiocholanolone (fraction A + E) ;

— 17 Cétostéroïdes oxygénés en 11.

B) Freinage des corticosurrénales par la Dexaméthasone

Nous avons étudié la rapidité et l'importance du freinage chez 8 adultes normaux de vingt à trente ans. Le freinage a été réalisé dans la plupart des cas avec une dose journalière de 3 mg répartie en trois prises. Certains sujets n'ont reçu que 2,5 mg de Dexaméthasone sans modification du résultat.

Nous avons procédé aux dosages des 17 Cétostéroïdes totaux, de la DHA, des 17, 21 OH 20 CS et à une séparation chromatographique des 17 Cétostéroïdes par notre méthode. Les résultats sont représentés par des courbes.

La *figure 1* (a et b) représente les résultats individuels.

1) Chez les 4 premiers sujets, les dosages n'ont été pratiqués qu'à partir du quatrième jour dans les deux premiers cas, du troisième pour les deux suivants. Dans ces conditions, nous voyons que le freinage des 17 Cétostéroïdes est complet dès le premier dosage.

2) Chez les 4 derniers sujets, les dosages ont été effectués tous les jours pendant quatre à six jours :

- dans 1 cas, le freinage est effectif dès le premier jour d'administration de la Dexaméthasone ;
- dans 3 cas, il est total dès le deuxième jour.

Ainsi, si l'on considère uniquement le taux des 17 Cétostéroïdes totaux ou fractionnés, le freinage semble complet dès le deuxième jour dans les cas où les dosages ont été effectués tous les jours et le troisième ou le quatrième lorsque les dosages n'ont été effectués qu'à partir de ce jour.

Si on considère la décroissance du taux des 17, 21 dihydroxy 20 cétostéroïdes, il apparaît que le freinage procède en deux temps. Dès le deuxième jour, leur taux tombe au voisinage de 1,5 mg. Mais ce n'est qu'à partir du quatrième-cinquième jour qu'il se stabilise au-dessous de 1 mg.

C'est pourquoi, puisque l'on admet comme critère de freinage complet une chute des 17 OH CS à une valeur voisine de 1 mg, nous avons décidé d'adopter un freinage d'une durée égale à cinq jours, comme chez la femme, avant d'administrer les HGC.

Figure 1a : Résultats individuels (en mg)

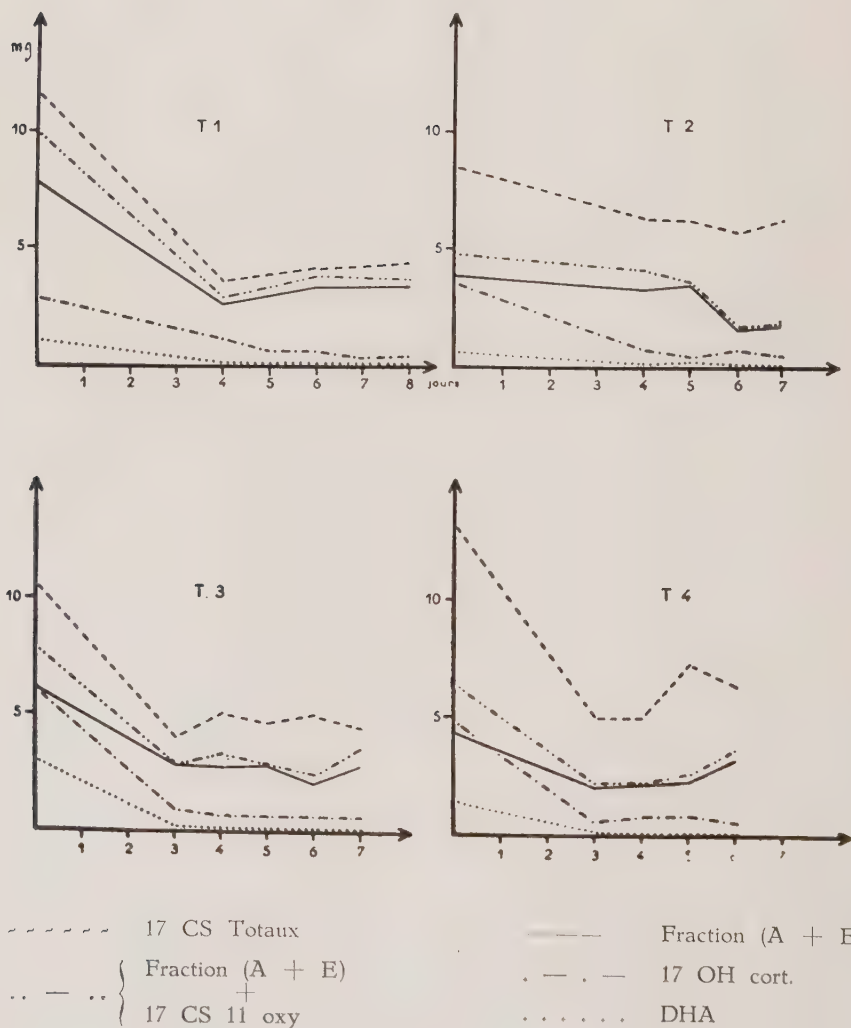
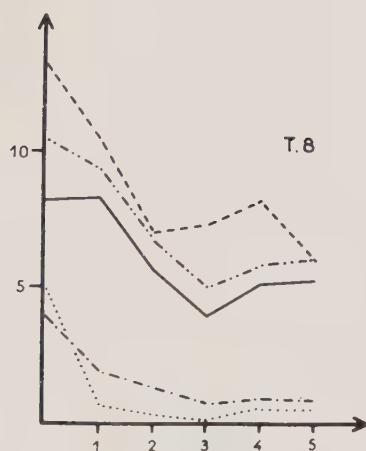
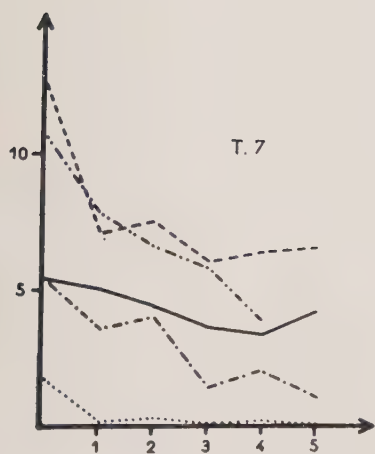
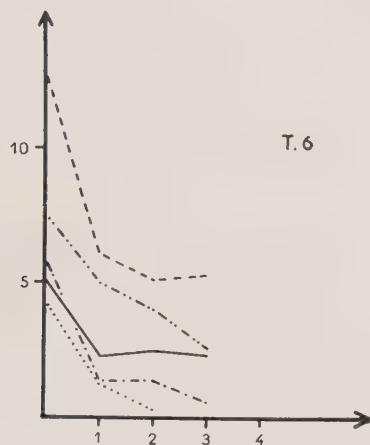
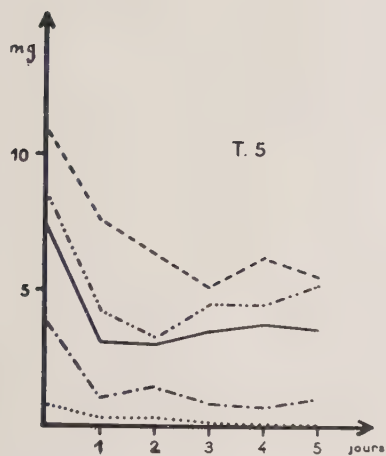


Figure 1b : Résultats individuels (en mg)



Quant à la DHA, elle est au moins aussi rapidement freinée, car elle tombe à 0,3 mg le premier jour du freinage dans 1 cas, le deuxième jour dans 2 cas, le troisième jour dans 2 cas (premier dosage), le quatrième jour dans 2 cas (premier dosage). Il n'y en a donc plus que des traces infimes à partir du troisième jour et qui deviennent indosables le cinquième jour par la technique employée.

La *figure 2* représente les courbes individuelles et la courbe moyenne de la décroissance des 17 Cétostéroïdes totaux exprimés en mg chez 9 sujets normaux.

On voit que :

1° Les taux de base varient entre 13,2 et 8,5 avec une moyenne de 11,1.

2° Après freinage, les valeurs oscillent entre 6,5 et 4,3 avec une moyenne de 5,2 le dernier jour du freinage.

3° Le freinage semble effectif dès le deuxième jour en moyenne avec un taux de 6 mg. Sur cette figure, nous avons tracé la courbe de décroissance de la fraction (A + E) séparée par notre technique [122] et celle des 17 Cétostéroïdes totaux diminués de la DHA. On voit que, dans l'ensemble, ces courbes suivent à peu près parallèlement celle des 17 Cétostéroïdes totaux.

La *figure 3* représente les courbes individuelles de décroissance de la fraction (A + E) exprimée en mg chez 8 sujets normaux, avec la courbe des moyennes.

On voit que :

1° Les taux de base varient entre 8,2 et 3,9 mg avec une moyenne de 6 mg/24 h.

2° Après freinage, cette valeur tombe à 3,5 le cinquième jour du freinage avec des extrêmes allant de 5,2 à 2,3.

3° Le freinage semble effectif dès le deuxième jour (3,7 mg) ou le troisième (3,1 mg) (courbe des moyennes).

La *figure 4* représente les mêmes courbes de décroissance des 17 Cétostéroïdes totaux et de la fraction (A + E), chaque valeur étant exprimée en pourcentage par rapport au taux de base compté comme 100 %. Seule la courbe des moyennes présente de l'intérêt. Celle des 17 Cétostéroïdes totaux est sensiblement parallèle à celle de la fraction (A + E) et devient à peu près horizontale à 50 % de la valeur initiale. Avec cette représentation, le freinage semble effectif à partir du troisième jour.

Ainsi, de cette étude, on peut conclure que sous freinage par 3 mg de Dexaméthasone, le taux des 17 Cétostéroïdes totaux et de la

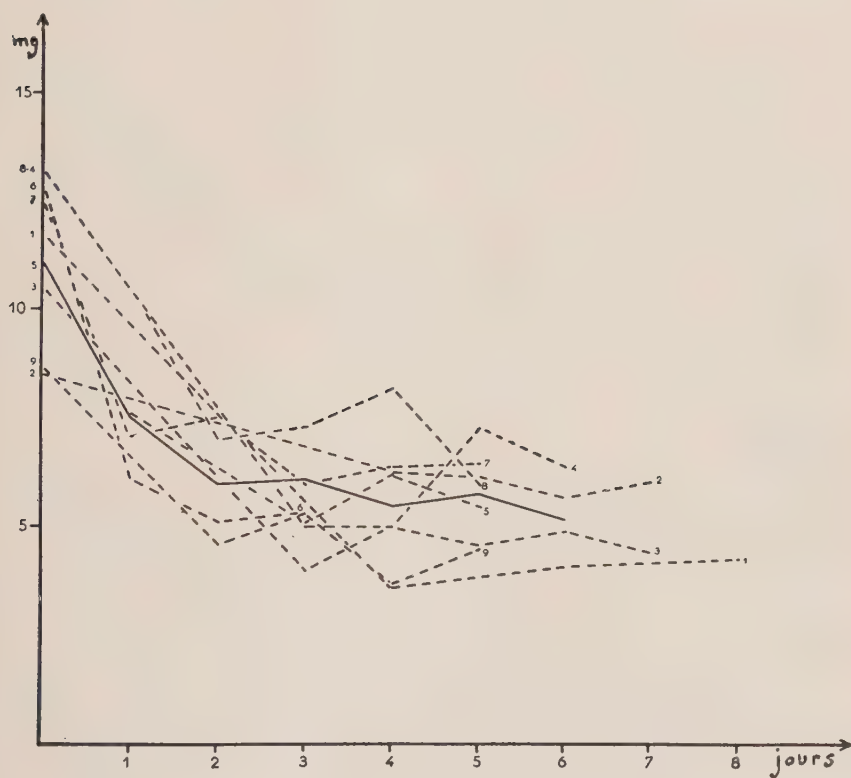


Figure 2 : Courbes individuelles de décroissance des 17-Cétostéroïdes
(en mg) chez 9 sujets normaux

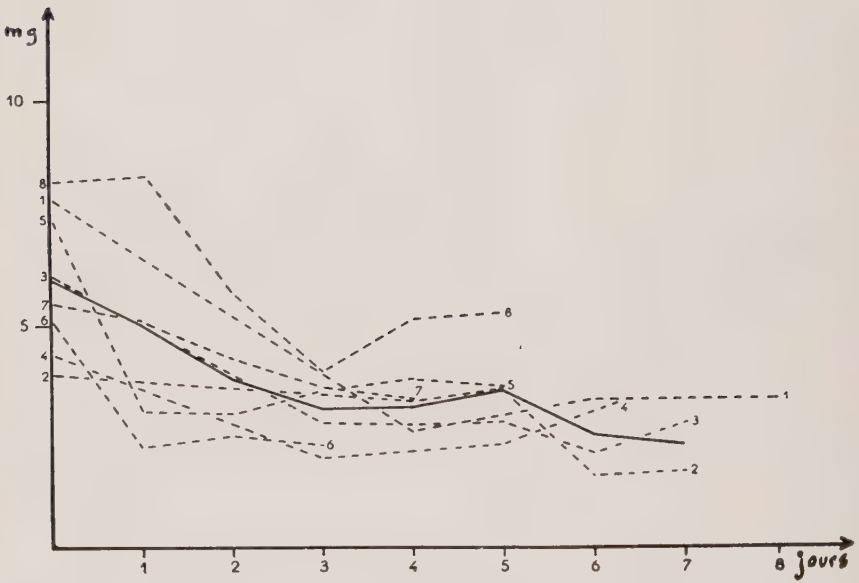


Figure 3 : Courbes individuelles et moyenne de décroissance de la fraction (Androstérone-Etiocholanolone) (en mg) chez 8 sujets normaux

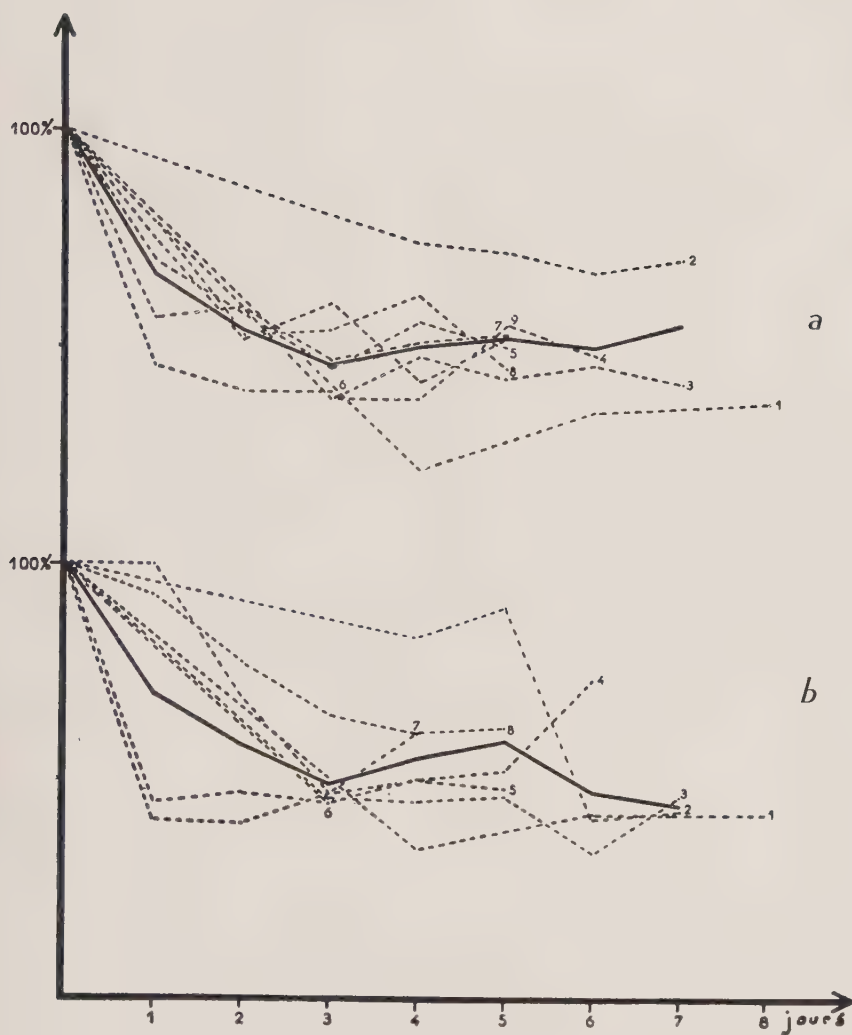


Figure 4 : Courbe de décroissance des 17-Cétostéroïdes (a) et de la fraction (A + E) (b). Les valeurs étant exprimées en pourcentage par rapport au taux de base compté 100 %

fraction (A + E) tombe à une valeur voisine de 50 % de la valeur initiale et ceci en trois jours en moyenne.

Ce taux représente la *fraction testiculaire des 17 Cétostéroïdes urinaires*.

C) Epreuve de stimulation testiculaire sous freinage corticosurrénal

A la suite des résultats antérieurs à notre travail, obtenus au Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture [11, 12, 13] et de leur confirmation par nos recherches, l'exploration dynamique de la fonction testiculaire a été standardisée comme suit :

On administre pendant huit jours consécutifs 2,5 mg de Dexaméthasone *per os*. Les gonadotropines sont injectées par voie intra-musculaire au matin du sixième, septième et huitième jour. Les urines de vingt-quatre heures sont prélevées aux jours 0 (avant l'épreuve), 5 (sous freinage et avant HGC), et 8 (sous freinage et après HGC).

Deux problèmes méritaient notre attention :

1) *La date du dernier prélèvement*

En effet, une étude antérieure de l'augmentation du taux des 17 Cétostéroïdes en fonction de la durée de la stimulation avait montré que le maximum de stimulation se situait le jour ou le lendemain de la dernière injection.

Mais les cas étaient trop peu nombreux pour qu'on puisse se faire une opinion définitive. Nous avons dosé dans une dizaine de cas les 17 Cétostéroïdes et les Phénolstéroïdes pendant les deux jours qui suivent la dernière stimulation (*Tableau VI*).

Pour les 17 Cétostéroïdes totaux, dans 5 cas on observe une augmentation, dans 3 cas une diminution, et dans 1 cas le taux est identique.

Pour les Phénolstéroïdes, dans 5 cas on observe une diminution, dans 2 cas une augmentation, dans 4 cas le taux est le même.

Par ailleurs, les différences sont faibles entre les valeurs de ces deux prélèvements et si le testicule est stimulé par HGC, la réponse est déjà appréciable dès le jour de la dernière injection. C'est pour-

quoi, pour éviter de prolonger une épreuve déjà longue, le Professeur JAYLE a décidé d'effectuer le dernier prélèvement le huitième jour du test.

TABLEAU VI
Maximum de la réponse aux HGC

	Premier jour	Deuxième jour
17 Cétostéroïdes	13	12 ↘
	16,9	14,9 ↘
	16,5	11 ↘
	14,5	14,6 →
	10,4	11,7 ↗
	8,5	12 ↗
	10	11,4 ↗
	10,2	11 ↗
	7,3	8,5 ↗
Phénolstéroïdes	48	34 ↘
	21	17 ↘
	62	42 ↘
	57	46 ↘
	51	46 ↘
	40	38 →
	22	20 →
	28	28 →
	38,5	38,5 →
	24	27 ↗
	34	42 ↗

2) La dose de H.G.C. à employer

a) Nous avons d'abord utilisé trois fois 10.000 U.I. (Tableau VII).

— Chez 8 sujets, les 17 Cétostéroïdes totaux ont été dosés. Si nous comparons les moyennes avant et après HGC, nous observons une augmentation (Δ) de 4,3 mg.

TABLEAU VII

*Epreuve de stimulation par 3×10.000 HGC
sous freinage par la Dexaméthasone
chez 9 sujets*

Sujet	Age	I7 CS Totaux (mg)			Fraction (A + E) (mg)			Phénolstéroïdes (µg)		
		B°	D°°	G°°°	B	D	G	B	D	G
I	18	14,1	3,4	7	3,3	2,5	4,6	15*	25	36
II	21	13,2		11,7		3,7	10	16 ⁺ 9 ⁺⁺ 4 ⁺⁺⁺	14	21 11 8
III	36	12,5	7,5	12,2	9,1	4,6	8,1	15		
IV	18	16	4,5	8,5		2,9	8,4	13 6 6	6,5 4,5 4,5	17 10 13,5
V	34	12,6	6,5	10	8,1	4,3	8,7	15,5 5 2	15 4 1,5	36 20 8
VI	48	8,7	4,5	10,2	7,6	4,7	6,1			
VII	30	15,3	3	7,3	13,7	4,2	6,8	7,5 6,5 1,5	4 2 1	24 8 6,5
VIII	25	16	10,3	13	9,2	7,4	12,9	13 8,5 4,5	16,5 5,5 0	32,5 11,5 7,5
IX	21	7			5,9	3,1	8,8	11 4 ^{xx}		30 16

* PS Totaux

+ 0 III

++ 0 II

+++ 0 II

xx 0 I - 0 II

° Dosage de base

°° Dosage sous Dexaméthasone

°°° Dosage sous Dexaméthasone et HGC

— Chez 9 sujets, la fraction (A + E) a été évaluée et le Δ est de 4,1. Dans 6 cas, les Phénolstéroïdes ont été fractionnés :

- avec un Δ O_{III} de 15,7 μ g
- avec un Δ O_I-O_{II} de 14,3 μ g

b) Un autre groupe a reçu trois fois 5.000 U.I. de HGC (*Tableau VIII*).

— Chez 17 sujets, la fraction (A + E) a été évaluée, donnant un Δ de 4,4 mg.

— Chez 13 sujets, un fractionnement des Phénolstéroïdes a été réalisé, donnant :

- un Δ O_{III} de 13,4 μ g
- un Δ O_I-O_{II} de 13,8 μ g

Nous avons apprécié la valabilité des Δ entre ces deux groupes de sujets en appliquant la formule de STUDENT :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{sd}$$

Pour la fraction (A + E) :

$$t = \frac{4,4 - 4,1}{2,02} = 0,15$$

Cette différence n'est donc pas significative puisque « t » est inférieur à 2.

Pour l'Œstriol :

$$t = \frac{15,7 - 13,4}{2,87} = 0,6$$

Pour l'Œstrone-Œstradiol :

$$t = \frac{14,3 - 13,8}{2,76} = 0,18$$

Les différences ne sont pas significatives pour les Phénolstéroïdes également.

On peut donc conclure de cette étude que les résultats obtenus par la stimulation à l'aide de trois fois 5.000 U.I. de HGC ne sont pas statistiquement différents de ceux obtenus avec trois fois 10.000 U.I. de HGC, tant pour les 17 Cétostéroïdes que pour les Phénolstéroïdes. Cependant, la première série est trop faible pour en

TABLEAU VIII

*Epreuve de stimulation par 3×5.000 HGC
sous freinage par la Dexaméthasnone
chez 17 sujets*

Sujet	Age	Fraction (A + E)		Phénolstéroïdes	
		D	G	D	G
I	69	2,4	7,3		
II	16	2,5	4,2		
III	38	4	6,7	5 5	II 17
IV	50	2,6	5,1	5 5	12 11
V	32	3,7	8,1		
VI	61	3,2	6,4	9 4	19 18
VII	22	4,3	9,7	10 12	12 19
VIII	30	4	9,3	7 3	37 23
IX	30	5,8	11		
X	32	2,8	4,5	8 3	26 13
XI	32	3,4	8	6 5	25 30
XII	31	5,7	16,6	2 9	37 44
XIII	30	3,6	7,5	6 4	19 20
XIV	34	3,3	8	4 6	16 16
XV	45	3	4,7	7 7	19 10
XVI	47	2,6	6	4 7	7 16
XVII	35	5,3	12,3	7 4	14 16

tirer des conclusions définitives et, en fait, pour avoir une certitude, il faudrait faire les deux épreuves chez un même sujet. Notre conclusion ne sera donc que provisoire.

Ainsi, on peut être tenté de réunir les résultats des deux séries pour obtenir des moyennes globales. On obtient alors :

$$\begin{array}{rcl}
 \Delta (A + E) & = & 4,2 \text{ mg} \\
 \Delta O_{III} & = & 14,5 \text{ } \mu\text{g} \\
 \Delta O_I - O_{II} & = & 14 \text{ } \mu\text{g} \\
 \Delta O_{III} & & \\
 \hline
 \Delta O_I - O_{II} & \# & 1
 \end{array}$$

Enfin, dans 6 cas, nous avons apprécié le Prêgnandiol et le Prêgnanetriol (*Tableau IX*). Pour le Prêgnandiol, les résultats sont trop variables pour pouvoir en tirer une conclusion chiffrable. On peut seulement dire que dans la moitié des cas, il augmente sous HGC. Pour le Prêgnanetriol, les résultats sont plus homogènes et il est possible de calculer le Δ qui est égal à 0,8.

Nous avons récapitulé tous ces résultats dans le *Tableau X*.

Il nous faut encore mentionner le fait suivant :

Si l'on compare les Δ d'augmentation dans les deux méthodes (stimulation par HGC seule et HGC sous Dêxamêthasone), on s'aperçoit qu'ils sont plus bas pour les androgènes dans la deuxième méthode, alors que les Δ sont peu différents pour les Phénolstéroïdes (*Tableau XI*).

Cette constatation, qui remet en question l'existence d'une stimulation de la corticosurrénale par les gonadotropines chorioniques, est discutable, car le nombre de sujets étudiés est petit et les variations interindividuelles grandes.

L'absence d'élévation de la DHA et des 11 oxy 17 Cêtostéroïdes sous HGC seule reste le seul critère majeur de non stimulation de la corticosurrénale.

3) *Etude des 17 Cêtostéroïdes fractionnés au cours des 3 étapes de l'épreuve de stimulation sous freinage (tableau XII)*

Chez 4 sujets semi-alités, nous avons poussé plus loin l'étude des 17 Cêtostéroïdes, en réalisant un fractionnement par solvolysé, selon la technique de BAULIEU et coll. [42]. Les sulfates et les glucuronides hydrolysés ont été déterminés par chromatographie sur papier et appréciés par comparaison à un standard migrant parallèlement.

TABLEAU IX

	Pregnandioli			Pregnanetrioli		
	B +	D ++	G +++	B	D	G
Na... 3 x 10.000		T			0,5	1,3
Ka... 3 x 10.000	0	0	0	0,75	0,25	0,77
Fr... 3 x 10.000	T°	T	1,2	0,7	0,4	1,1
At... 3 x 10.000	0	0,36	4,7	0,4	0,1	1,2
Kh... 3 x 10.000	T	0,3	T	0,4	T	1,4
Ta... 3 x 10.000			0,6			1

+ Dosage de base

++ Dosage sous Déxaméthasone

+++ Dosage sous Déxaméthasone et HGC

° Traces

TABLEAU X

	3 x 10.000 HGC				3 x 5.000 HGC		
	B	D	G	△	D	G	△
17 Cétostéroïdes totaux	16 - 7 ^x 12,8 ^{xx}	10,3 - 3 5,7	13 - 7 10	4,3			
Fraction (A + E)	13,7-3,3 8,1	7,4 - 2,5 4,1	12,9-4,6 8,2	4,1	5,8-2,4 3,6	16,6-4,2 8	4,4
Phénolstéroïdes O _{III}	16 - 7,5 12,6	16,5 - 4 II	36 - 17 26,7	15,7	10 - 2 6,1	37 - 7 19,5	13,4
O _I - O _{II}	13 - 4 9,5	9 - 3 5,7	28-14,5 20	14,3	12 - 3 5,7	44 - 10 19,5	13,8
Prégnanetriol ^{xxx}	0,75-0,4	0,5 - 0 0,31	1,4-0,77 1,12	0,8			

x Chiffres extrêmes

xx Moyenne

xxx 5 cas sur 6 ont reçu 3 x 10.000 HGC

	HGC seules	HGC sous Dexaméthasone
Δ I7 CS	6,4	4,3
Δ (A + E)	5,5	4,2
Δ ⁰ III	12,6	14,5
Δ ⁰ I - ⁰ II	21	14
Δ ⁰ III	0,6	1
Δ ⁰ I - ⁰ II		

TABLEAU XI. — Comparaison de l'augmentation des différents stéroïdes dans les deux méthodes

TABLEAU XII. — Fractionnement des différents 17-cétostéroïdes chez 4 sujets, au cours des trois étapes de l'épreuve

		FRO...	KAL...	KHE...	ATO...		
BASE	Sx {	DHA....	I	3	I,6	0,6	
		E.....	0,I	I	0,9	0,I	
		A.....	0,5	0,7	I,3	0,2	
	Gxx {	E.....	4	7,5	4	I,85	
		A.....	3	4,5	3	I,85	
		II OE.....	0,3	0,5	0,8	0,2	
		II OA.....	0,4	0,3	0,8	0,I	
		II CE.....	0,I	0,3	0,5	0,I	
	DEXAMETHASONE	S {	E.....	0,I	0,9	0,8	T
			A.....	0,2	0,2	0,4	T
G {		E.....	2,4	2	3,6	I,35	
		A.....	2	I,I	2,6	I,2	
GONADO	S {	E.....	0,2	2,8	2	T	
		A.....	0,3	0,2	I	T	
	G {	E.....	3	3,2	4,4	3,2	
		A.....	2,4	0,6	3,5	2,6	

x Sulfates

xx Glucuronides

Qualitativement, nous voyons que sous l'influence de la Dexaméthasone, les stéroïdes surrénaliens disparaissent (DHA, 11 Céto-Etiocholanolone [11 CE], 11 hydroxy Androstérone [11 OHA], et 11 hydroxy-Etiocholanolone [11 OHE]).

Quantitativement, il nous est impossible de tirer une notion d'ensemble pour chaque groupe de stéroïdes ; en effet, les cas sont trop peu nombreux et les résultats assez variables.

On peut dire seulement que :

— *Pour les sulfates* : dans 3 cas sur 4, le rapport sulfate d'Androstérone sur sulfate d'Etiocholanolone est supérieur à 1 dans le dosage de base. Nous verrons plus loin une étude de ce rapport.

Sous Dexaméthasone, l'Etiocholanolone semble moins diminué que l'Androstérone et remonte plus sous HGC. Il est très probable que le sulfate d'Androstérone provient du sulfate de DHA, l'hydrogénation se faisant sur le conjugué.

Le rapport SA/SE diminue d'une étape à l'autre (2,2 - 0,9 - 0,8).

— *Pour les glucuronides* : dans 3 cas sur 4, le glucuronide d'Etiocholanolone est supérieur à celui d'Androstérone dans les urines de base. Cette prédominance persiste sous Dexaméthasone et après stimulation par HGC.

Le rapport GA/GE semble moins influencé au cours des trois étapes (0,8 - 0,7 - 0,6).

4) *Etude des 17 Cétostéroïdes fractionnés par solvolysé* (tableau XIII)

Grâce à l'amabilité du Professeur Agrégé BAULIEU, des Docteurs ROBET et MAUVAIS, qui nous ont communiqué leurs résultats, nous avons pu grouper 16 cas. La valeur de ce groupement est sujette à critiques, car il comprend des sujets ambulatoires, semi-immobilisés, ou en décubitus permanent. Nous montrerons dans un travail ultérieur l'influence du décubitus sur le profil des 17 Cétostéroïdes. Cependant, il est possible de donner une première approximation de deux rapports qui semblent non dénués d'intérêt et qui confirment ceux de KELLIE et WADE [124], de WEINMANN et coll. [125].

a) Rapport des sulfates d'Androstérone et d'Etiocholanolone :

Moyenne de 1,9 avec des extrêmes de 5 à 0,3

Nous voyons que dans 5 cas seulement sur 16, le sulfate d'Etiocholanolone prédomine sur celui d'Androstérone.

TABLEAU XIII

Fractionnement des 17-cétostéroïdes de base, chez 16 sujets

(Chiffes exprimés par dosage semi-quantitatif, directement par chromatographie sur papier)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI
S {	DHA..	I	2	0,8	0,1	1,5	I	3	1,6	0,6	0,9	1,5	6	0,2	3,7	<0,1
	E....	0,4	0,3	0,5	0,1	I	0,1	I	0,9	0,1	0,6	0,5	0,2	0,8	0,4	0,6
	A....	0,5	1,5	0,8	0,25	0,3	0,5	0,7	1,3	0,2	1,1	0,5	0,5	0,5	0,8	0,3
G { II CCE.. II CHA.. II CHE..	E....	7,0	1,5	2,0	2,0	4	4	7,5	4	1,85	2,4	1,5	2	I	4,1	4,3
	A....	2,0	2,0	2,0	2,0	1,7	3	4,5	3	1,85	1,3	0,8	2	I	5,1	2,1
	0,8	I	1,0	0,5	0,5	0,2	0,1	0,3	0,8	0,1	0,5	I	0,2		0,7	0,5
	1,0	I	1,0	0,5	0,8	0,3	0,4	0,3	0,8	0,1	0,9	0,2			1,7	I
	0,7	C,7	0,6	0,5	0,4	I	0,3	0,5	0,5	C,2	0,3	0,4	I		0,6	0,4
SA SE	2,6	I,2	5	1,6	2,5	0,3	5	0,7	1,4	2	1,8	I	2,5	0,6	2	0,5
CA CE	1,1	0,28	1,3	I	I	0,42	0,75	0,6	0,75	I	0,54	0,60	I	I	1,3	0,5
SA CA	0,36	0,25	0,75	0,4	0,12	C,2	0,16	0,15	0,43	0,1	0,84	0,62	0,25	0,5	0,14	0,14
SE CE	0,15	0,05	0,2	0,25	0,05	0,25	0,02	0,13	0,22	0,05	0,25	0,33	0,1	0,8	0,1	0,14

b) Rapport des glucuronides d'Androstérone et d'Etiocholanolone :

Moyenne de 0,81 avec des extrêmes de 1,2 à 0,3

Dans 2 cas seulement, le glucuronide d'Androstérone est majoritaire.

Ces deux rapports sont significativement différents, car le coefficient « t » de STUDENT est égal à 10.

APPLICATIONS CLINIQUES

Dans ce chapitre, nous présentons l'application, en pathologie testiculaire, de l'épreuve précédemment décrite. Nous en profiterons pour rappeler un certain nombre de travaux réalisés dans les services où nous avons travaillé.

HYPOGONADISMES

L'épreuve aux HGC avec ou sans freinage par la Dexaméthasone a été particulièrement employée dans les hypogonadismes, apportant un argument décisif dans la recherche de l'origine testiculaire ou hypophysaire.

A) Insuffisances testiculaires primitives

1) *Castration*

La castration bilatérale réalise le tableau le plus parfait de l'hypogonadisme d'origine périphérique. Nous n'avons pas eu l'occasion d'en observer, mais nous rapporterons brièvement des résultats précédemment décrits.

Depuis longtemps, on avait signalé la différence fondamentale qui existe entre les résultats de la castration avant la puberté et après la puberté. Si la castration a eu lieu avant la puberté, les 17 Cétos-

stéroïdes sont amputés de leur fraction testiculaire et le taux de FSH franchement élevé. Si elle a eu lieu après la puberté, et il s'agit souvent de castration pour cancer prostatique chez un homme relativement âgé, le chiffre des 17 Cétostéroïdes est variable, soit abaissé, soit égal ou même supérieur à la normale. Dans ce dernier cas, on invoque un hyperfonctionnement corticosurrénal compensateur, analogue à celui qui se développe après castration chez la souris.

C'est dans ces cas que le freinage corticosurrénal par la Dexaméthasone prend tout son intérêt. En effet, sous freinage, le taux des 17 Cétostéroïdes s'effondre et il ne remonte pas sous HGC [12, 13, 17].

Le *Tableau XIV* montre que le taux des 17 Cétostéroïdes tombe à 3 mg sous $\Delta 9$ Fluoro-Hydrocortisone et reste à 1,9 sous $\Delta 9$ FF + 3 $\times$ 10.000 HGC.

TABLEAU XIV

Dosage des stéroïdes urinaires chez un sujet castré
(d'après J. DECOURT et coll. [17])

Nature des Stéroïdes	Avant traitement	Après 5 x 2,5 mg $\Delta 9$ FFX	Après 8 x 2,5 mg $\Delta 9$ FF ^x + 3 x 10.000 U.I. HGC
17 CS mg/24 h.	12	3	1,9
17 - OH - CS mg/24h. (Porter - Silber)	6,5	2,8	2,1
17 - OH - T mg/24h. (Norymbersky)	10	3	2,4
Phénolstéroïdes μ g/24h.	6	10	5,5
Fraction (IV + V)	4,77	1,44	0,96
Oestriol	4,5	7	3,5
Oestrone	1,5	2	1
Oestradiol - 17 β	0	1	1

x $\Delta 9$ - FF = 9 α - fluoro-prednisolone

La fraction (IV + V) suit un sort parallèle. Il en est de même pour les Phénolstéroïdes totaux et fractionnés. Dans tous les cas étudiés, les FHS étaient supérieures à 60 US.

2) *Syndrome de KLINEFELTER*

Les résultats que nous apportons (*Tableau XV*) confirment en tout point les précédentes publications. En 1958, J. DECOURT [126] avait déjà signalé dans 6 cas l'absence de réponse testiculaire à une stimulation par HGC, tant pour les 17 Cétostéroïdes que pour les Phénolstéroïdes. Ces données ont été précisées récemment dans 12 cas par le même auteur [127]. Nous reprenons trois de ces résultats et en rajoutons quatre autres.

— On voit que dans les cinq premiers cas (*Qui...*, *Ran...*, *Thon...*, *Le Gu...*, *Gan...*), on n'observe aucune réponse du tissu leydigien à la stimulation par HGC.

— Dans les deux derniers cas (*Sch...*, *All...*), on observe une réponse normale pour la fraction (A + E) chez *All...*, normale pour les Œstrogènes chez *Sch...* On peut donc penser que chez certains malades, l'insuffisance leydigienne apparaît avec un décalage par rapport à celle de la fonction spermatique (tous les sujets étudiés ont des FSH au moins supérieures à 50 US).

— Par ailleurs, chez le sujet *Ran...*, chez lequel on n'observait aucune stimulation à l'épreuve des trois jours, nous avons prolongé la stimulation pendant dix jours consécutifs, à la dose de 10.000 U.I. tous les deux jours. Dans ces conditions, nous n'avons mis en évidence aucune augmentation du taux des 17 Cétostéroïdes, ce qui est en contradiction avec les résultats de LÉON et coll. [128] qui ont observé une augmentation des 17 Cétostéroïdes après stimulation prolongée.

3) *Enfin nous avons eu l'occasion d'étudier 3 autres cas d'Hypogonadisme Hypergonadotropinurique (tableau XV)*

— Dans le premier cas (*Dep...*) qui associait une cécité par rétinite pigmentaire, une anémie et une atrophie testiculaire importante, la stimulation n'a pas modifié la fraction (A + E), alors que les Œstrogènes déjà élevés au départ s'élevaient encore un peu.

— Le deuxième cas (*Mya...*) associait une azoospermie complète avec atrophie testiculaire. On n'observe aucune réponse sous HGC.

— Dans le troisième cas (*Tri...*) qui associait une hypotrophie testiculaire et une gynécomastie, on observe une légère augmentation de la fraction (A + E) et des Phénolstéroïdes. Il semble donc que, dans certaines conditions, malgré un taux élevé de FSH, le testicule reste encore stimuable.

Hypogonadismes hypergonadotropinuriques

Nom - Age Diagnostic	Dose HGC	17 Cétostéroïdes totaux (mg)			Fraction (A + E) (mg)			Phénolstéroïdes (μE)			Prégnanestéroïdes (mg)			Renseignements complémentaires
		B	D	G	B	D	G	E	D	G	B	D	G	
Qui... 36 Klinefelter	30.000	13,5			2	2		8,5 ⁺ 11,5 ⁺⁺	8,5 7,5	12 10				FSH = 100 U.I. Chromatine + Caryotype XXY
Ran... 46 Klinefelter	30.000	4,4 2			C, 8	T		6 3		4 2				FSH 100 U.I. Chromatine +
Tov... 31 Klinefelter	30.000	8		2	5		1,6	12 7		15 6				FSH 50 U.I. Chromatine +
Ieg... 17 Klinefelter	30.000	7 5	4,2	3,6	3	3,1	3	8 4	7 5	9 7	°T 0,7	T 1	T 1,3	FSH limite 50. Biopsie testiculaire typique Chromatine +
Cam... 22 Klinefelter	30.000	16,5			9	1,4	2,1	3 6		3 6				FSH 100 U.I. Chromatine +
Sch... 16 Klinefelter	30.000	3				1,4	3,2	8 4		24 8				FSH entre 50 et 100 Chromatine +
All... 30 Klinefelter	30.000	7			5,4	3,5	6	4 7		9 15				FSH limite 100 U.I. Chromatine +
Dep... 22 Hypogona. I°	30.000			6	3,5	3	2,4	21 9,5	22 5	31,5 13	0,9	C, 8	2, 3	FSH limite 50 U.I. Testicules très petits, Rétinite pigmentaire
Mya... 25 Hypogona. I°	30.000	13			5	1,5	2,8	9 6		3 2				FSH élevée. Azoospermie. Atrophie testiculaire
Tri... 38 Insuf. Leyd.	15.000	8,5			4	6,7		5 5		11 17				FSH > 60. Petits testicules. Gynécomastie

+ Fraction oestriol

o Prégnanediol

B) Insuffisances testiculaires secondaires

(Tableau XVI)

DECOURT [129], GILBERT-DREYFUS et coll. [130] en ont précisé les principales caractéristiques cliniques et biologiques.

Nous avons eu l'occasion d'étudier 6 malades de ce type. Toutefois, notre épreuve est en général incapable de réveiller un tissu leydigien « en sommeil ». Il faut prolonger la stimulation pendant sept à dix jours pour obtenir une réponse valable (DECOURT, JAYLE et coll. [131]). Deux cas relèvent d'encéphalite survenue avant la puberté.

— Le sujet *Der...* présentait une insuffisance staturale, génitale et thyroïdienne. La stimulation par 3×10.000 HGC a été insuffisante pour relever le taux des androgènes et des œstrogènes.

— Le sujet *Duv...* consultait pour une obésité et une insuffisance génitale manifeste. Sous gonadotropines, on n'observe ici aussi aucune modification du taux des stéroïdes.

Les trois cas suivants correspondent à des retards pubertaires.

— Le sujet *San...* présentait une cryptorchidie droite opérée à onze ans, mais l'autre testicule est stimuable, car un traitement prolongé par HGC a permis la pousse des poils et la mue de la voix. On n'observe aucune réponse à la stimulation de trois jours.

— Le sujet *Anc...* a des organes génitaux infantiles à douze ans avec une obésité de type gynoïde et une gynécomastie bilatérale. La fraction (A + E) s'élève sous HGC, alors que les Phénolstéroïdes restent bas.

— Le sujet *Big...* présente le même tableau avec des testicules petits et peu de poils à dix-sept ans, mais la stimulation est effective pour les androgènes alors que les œstrogènes restent stationnaires. Nous pensons que cette élévation des 17 Cétostéroïdes laisse prévoir une puberté imminente.

— Le dernier cas, *Dus...* correspond à une hémochromatose typique avec asthénie sexuelle et une fonction spermatique antérieurement normale. Les testicules sont de volume normal. La stimulation élève un peu une fraction (A + E) très basse. La réponse des œstrogènes est normale.

JUSTIN-BESANÇON et KLOTZ [132], GILBERT-DREYFUS [133] avaient déjà montré que dans l'hémochromatose le taux des 17 Cétos-

TABLEAU XVI

Hypogonadismes hypogonadotropinuriques et hémochromatose

Nom - Age Diagnostic	Dose HGC	17 Cétostéroïdes totaux (mg)			Fraction (A + E) (mg)			Phénolstéroïdes (µg)			Prégnanestéroïdes (mg)			Renseignements complémentaires
		B	D	G	B	D	G	B	D	G	B	D	G	
Der... 21 Insuf.hyp.	30.000	5,5		4,3	2	1,2	I	19,5 22	8 5	15,5 6				FSH <5.Hypothyroïdie Retard statural
Duv... 13 Insuf.hyp.	30.000	3,2				0,2	0,3			4 2				FSH <5.Obésité gynécide OG infantiles
San... 15 Ret.Pub.	30.000	9,5				I	I,4		16(?) 2	4 T				Cryptorchidie droite Obésité gynécide FSH <3
Anc... 15 Ret.Pub.	30.000	6,5				0,4	I,9	2 4		2 4				FSH <5.Obésité gynécide OG infantiles
Big... 17 Ret.Pub.	30.000	4,1				0,3	2,4	16 15		20 16,5		T 0,2	0,2 0,2	FSH <5.Petite taille Testicules petits
Dus... 42 Hémochro.	30.000	2			0,2	0,3	I,3		4 2	19 13				FSH >5 <25 Testicules normaux

stéroïdes est toujours très bas et que celui des FSH est abaissé, correspondant en règle à un hypogonadisme secondaire.

Ce groupe d'hypogonadisme d'origine hypophysaire est trop disparate pour qu'on puisse en tirer des conclusions d'ensemble. La symptomatologie clinique et le taux des FSH sont en fait les éléments majeurs du diagnostic.

C) Gynécomasties

(Tableau XVII)

Nous avons eu l'occasion d'étudier 15 cas de gynécomastie.

— Dans 11 cas, il s'agit de gynécomastie pubertaire, dans 2 cas post-pubertaire, et dans 2 cas elle survient à vingt-quatre et trente et un ans, mais sans notion de tumeur gonadique ou surrénalienne.

La survenue de gynécomastie s'accompagne d'une sécrétion testiculaire androgénique et œstrogénique normale dans 8 cas, dans 2 cas seulement avec diminution du taux des Phénolstéroïdes, dans 3 cas globalement diminuée, en particulier chez le sujet *Pet...*, où les Phénolstéroïdes sont pratiquement absents, et dans 2 cas seulement (gynécomasties post-pubertaires), on observe une augmentation franche des œstrogènes alors que la fraction (A + E) répond normalement.

Il faut signaler que dans 7 cas de gynécomastie pubertaire ou post-pubertaire, nous trouvons un taux de 17 OH CS supérieur à 8 mg (8 à 13,9 mg). Mais l'administration de Dexaméthasone freine complètement cette hyperactivité glucocorticoïde.

L'intervention d'une hyperfolliculinie éventuelle dans la genèse de ces gynécomasties apparaît comme absolument exceptionnelle, à moins d'invoquer l'action d'hypothétiques hormones œstrogènes anormales. La cause de ces gynécomasties semble donc être d'autre nature. C'est dans ce sens que concluent J. DECOURT, JAYLE et coll., dans une étude récente portant sur 45 gynécomasties [134].

Signalons que 5 cas s'accompagnent d'obésité. Nous avons d'ailleurs eu l'occasion de réaliser notre épreuve dans 3 cas d'obésité chez des sujets jeunes (quinze, dix-huit et vingt et un ans). Dans 1 cas seulement, la réponse des Phénolstéroïdes est nulle. Les résultats sont normaux dans les 2 autres cas.

TABLEAU XVII
Gynécomasties

Nom - Age Diagnostic	Dose HGC	I7 Cétostéroïdes			Fraction (A+E)			Phénolstéroïdes O _{III} - O _I - O _{II}			Prégnanestéroïdes P.diol, P.triol			I7 OH CS	Renseignements complémentaires	
		B	D	G	B	D	G	B	D	G	B	D	G			
Boi... I8 Gyn.Pub.	30.000	I6	4,5	8,5		2,9	8,4	I3 I2	6,5 9	I7 23,5					I0,2	Obésité
Kru... I7 Gyn.Pub.	30.000	I6,5			I0,2		7,4	7 8		I6,5 8,5		T I,4	T I,6		8,6	Obésité
Ver... I8 Gyn.Pub.	30.000	I4, I	3,4	7	3,3	2,5	4,6	I5 ^a	25	36					5,8	
Abd... I7 Gyn.Pub.	I5.000	II,6				3,2	II,7		8 5	I6 26					9,3	
Duv... I5 Gyn.Pub.	30.000	7,5			3,9	2,2	6,7	I3 3	I5 6	I5 6		T 0,6	T 0,5	I,8	4,6	
Val... I3 Gyn.Pub.	30.000	6			3,9	I,9	6	I4 7		I4 8		T I	T 0,3	I	6,5	
Tra... I6 Gyn.Pub.	I5.000					2,5	4,2		5 5	8 8						
Ohe... I7 Gyn.Pub.	30.000	I3			6,2	3	6	I0 9	8 I0	I3 I0					8,6	Cryptorchidie FSH >3 <25
Boy... I4 Gyn.Pub.	30.000				6,3	I,3	4	9 8,5	I4,5 T	I7 5					7,5	Obésité FSH >5 <25
Mai... I7 Gyn.Pub.	I5.000	I5			9,5	3,2	3,4		5 I0	II 7					I3,9	Obésité
Bus... I7 Gyn.Pub.	30.000	5		6,5				I5x		30					4	FSH >5 <25
Mul... I9 Gyn.Post Pub.	I5.000	I8,5		2I	II		I0,2	9 4		5I,5 2I		T 2,4	O,4 2,7		I0,9	

x Phénolstéroïdes totaux

TABLEAU XVII
Gynécomasties (suite)

Nom - Age Diagnostic	Dose HGC	I7 Cétostéroïdes			Fraction (A+E)			Phénolstéroïdes O _{III} - O _I - O _{II}			Prégnanestéroïdes P. _{diol} , P. _{triol}			I7 OH CS	Renseignements complémentaires
		B	D	G	B	D	G	B	D	G	B	D	G		
Hai... 21 Gyn. Post Pub.	30.000	7			5,9	3,1	8,8	II 4		30 I6				8,6	Obésité
Pet... 24 Gyn.	30.000					0,8	3			4 T					
Let... 34 Gyn.	15.000					3,3	8			4 I6 I6					
Cap... 15 Obésité	30.000				3,2	3	6,9	7 I	3,5 3,5	28,5 II	T 0,8	T 0,6	0,3 I,3	6,6	FSH > 5 < 30
Lec... 18 Obésité	30.000				2,9		8,4	3 44		6 8				I,2	
Mas... 21 Obésité	30.000	13,2		II,7		3,7	10	16 13	14 22,5	21 19				5,3	FSH > 5 < 25

1) *Stérilité - Impuissance - Avortements à répétition - Asthénie sans étiologie*

a) STÉRILITÉ (Tableau XVIII)

Nous avons pu étudier 9 cas de stérilité par azoo ou oligoasthénospermie.

— Dans 5 cas, la réponse est normale, dans 1 cas elle est nulle, mais ce malade a cinquante-neuf ans, dans 3 cas elle est dissociée. Nous ne détaillerons pas ces résultats, car une publication antérieure du Laboratoire de l'Ecole de Puériculture [135] a déjà été consacrée au problème de la relation de la fonction endocrine et de la spermatogénèse.

On voit qu'il n'existe aucune relation entre l'excrétion des 17 Cétostéroïdes et la qualité du sperme et qu'il n'existe pas de rapport entre l'augmentation des 17 Cétostéroïdes sous HGC et la spermatogénèse. La capacité des cellules de Leydig de synthétiser la Testostérone paraît donc absolument indépendante de la fonction spermatique.

— Enfin, 3 cas concernent des stérilités conjugales avec sperme macroscopiquement normal. Ici encore, on ne trouve aucun stigmatisme endocrinien.

b) IMPUISSANCE (Tableau XIX)

Il en est de même de l'impuissance dont nous avons étudié 4 cas. La réponse aux HGC a toujours été normale, tant pour les Androgènes que pour les Œstrogènes.

Dans ces deux groupes, 3 cas (*Char...*, *Tho...* et *Lej...*) méritent cependant d'être réunis et individualisés. Le premier et le deuxième correspondent à une oligospermie sévère, le troisième à une impuissance. Ce qui frappe, c'est le taux élevé des 17 Cétostéroïdes de base avec, dans le cas où le dosage a été pratiqué, un taux élevé des 17 OH CS. Ces cas correspondent à ce que MAHAUX a appelé l'hyperplasie corticosurrénale androgénique de l'homme [136].

Cette hyperandrogénie peut relever de deux mécanismes. Elle peut être vicariante au cours d'une insuffisance testiculaire primitive, comme nous l'avons montré plus haut.

CALLOW [137], SCOTT et VERMEULIN [138], JOHNSEN [139] ont signalé des faits analogues. Mais il arrive que la compensation androgénique surrénalienne dépasse son but, et que le taux des 17 Cétostéroïdes totaux devienne supérieur à la normale, comme l'ont montré HELLINGA [140], HAMILTON [141]. Dans ces cas, l'hyperandrogénie est due en règle à une élévation anormale de la DHA.

TABLEAU XVIII

Stérilités

Région (A + E)	Phénolstéroïdes O ₁₁₁ - O ₁ - O ₁₁			Prégnanestéroïdes P ₄ diol, P ₃ triol			Renseignements complémentaires										
	B	D	G	B	D	G											
Nav... 34 Stérilité	30.000	17,6	6,5	10	8,1	4,3	8,7	15,5	15	36							
Char... 31 Stérilité	15.000	24,5			9,7	5,7	16,6	5	2	37	1,9						
Tho... 32 Stérilité	15.000	22				3,4	8		6	25							
Gou... 35 Stérilité	15.000					5,3	12,3		2	14							
Mou... 29 Stérilité	15.000					1,7	9		4	19							
Sur... 59 Stérilité	30.000	5,5				0,9	1,2	15*	20	15							
De H... 32 Stérilité	30.000					2,4	4,5		T	5							
Poi... 32 Stérilité	15.000					3,7	8,1		II	II							
Lat... 41 Stérilité	15.000					2,5	5		3	8							
Blu... 32 Stéril. Conj.	15.000					2,8	4,5		8	26							
Bru... 30 Stéril. Conj.	15.000					10	II		4	54							
Gue... 47 Stéril. Conj.	15.000					2,6	6		4	7							

TABLEAU XIX
Impuissance — Avortements à répétition et Asthénie

Nom - Age Diagnostic	Dose HGC	I7 Cétostéroïdes			Fraction (A + B)			Phénolstéroïdes O ₁₁₁ -O ₁ -O ₁₁			Prégnanestéroïdes P ₄ diol, P ₃ triol			Renseignements complémentaires
		B	D	G	B	D	G	B	D	G	B	D	G	
Gig... 36 Imp.	30.000	12,5	7,5	12,2	9,1	4,6	8,1	15*						Sperme normal FSH >5 <25
Bus... 29 Imp.	15.000				3,9	6,8			7 5	13 15				
Kay... 32 Imp.	15.000				3,9	5,4			5 2	10 9				
Lej... 43 Imp.	30.000	22	6	17	5,6	10		15 19	7 8	20 27	1,6	1,1	2	FSH > 5 <25 Sperme normal/I7 OH = 9,4
Bou... 39 FCR.	15.000			15,5		2,5	12,2		14 8	75 36				
Cab... 30 FCR.	15.000					4	9,3		7 3	37 23				
Son... 34 FCR.	15.000					2,6	3,5		3 8	8 9				Sperme normal
Cot... 30 Asthénie	15.000	11,5			7,4	3,6	7,5		6 4	19 20				
Luc... 32 Asthénie	15.000				6,4	4,4	12		3 1	34 17				Asthénie somato- génico - psychique

* Phénolstéroïdes totaux.

Cette hyperandrogénie peut apparaître comme primitive, déprimant les fonctions testiculaires endocrine et spermatogénique, comme l'ont montré WILKINS et CARA [142], LANDAU [143], MAHAUX et FRANCKSON [144], KLOTZ et coll. [145]. Tous ces auteurs insistent sur l'action favorable des freinateurs de l'ACTH endogène, Dexaméthasone en particulier. Nous en avons fait l'essai chez Lej..., mais sans résultat.

c) AVORTEMENTS A RÉPÉTITION (*Tableau XIX*)

Depuis de nombreuses années, le problème des avortements à répétition est à l'étude au Laboratoire de l'Ecole de Puériculture.

TABLEAU XX. — *Sujets âgés*

Nom - Age Diagnostic	Dose	Fraction (A + E)		Phénolstéroïdes $O_{III} - O_I - O_{II}$	
		D	G	D	G
Tab... 50 Athérome	15.000	2,6	5,1	5 5	12 11
Jac... 51 Athérome	15.000	2,6	3,2	2 3	9 8
Naz... 60 Athérome	15.000	1,7	4,3	10 8	11 10
Por... 61 Athérome	15.000	3,2	6,4	9 4	19 18
Gro... 63 Athérome	15.000	1,6	3,7	11 7	18 12
Nus... 64 Athérome	15.000	1,4	7,3	12 7	21 23
Tos... 69 Athérome	15.000	2,4	7,3		29 30
Nic... 76 Insuffisance cardiaque	15.000	3,3	2,6	4 4	5 5

Lorsque les investigations demeurent négatives chez la femme, il est logique de rechercher chez l'homme un stigmate des fonctions spermatogénique et endocrine.

Parmi les 3 cas étudiés, on trouve deux réponses normales pour les androgènes avec des réponses fortes des Phénolstéroïdes, en particulier chez le sujet *Bou...*, et une réponse globalement faible.

Nous n'en tirerons pas de déductions thérapeutiques.

d) ASTHÉNIE CRYPTOGÉNÉTIQUE (*Tableau XIX*)

Dans 2 cas d'asthénie inexpliquée, notre épreuve a été effectuée. Elle s'est révélée normale.

2) *Athérome - sujets âgés* (tableau XX) *

Enfin, nous avons étudié 7 sujets âgés athéromateux.

— Dans 4 cas, la réponse s'est révélée normale, dans 2 cas inférieure à la normale pour les 17 Cétostéroïdes et les Phénolstéroïdes. Dans 1 cas seulement (il s'agit d'un sujet âgé de soixante-seize ans, insuffisant cardiaque), on se trouvait en présence de testicules séniles ne répondant pas aux HGC. Il faut cependant noter que le taux de la fraction (A + E) sous Dexaméthasone est constamment à la limite inférieure de la normale, ou au-dessous.

Il ne semble donc pas y avoir *a priori* de rapport entre l'athéromatose et la fonction leydigienne. L'âge semble être le facteur essentiel. Mais il n'entraîne de répercussions sur la fonction leydigienne que très tardivement. Ces données confirment les résultats antérieurement rapportés [11].

(*) Nous remercions le Docteur CHICHE d'avoir bien voulu nous confier ces malades.

CONCLUSION

Les recherches que nous avons réalisées au Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture du Professeur JAYLE, et dans la Clinique Endocrinologique du Professeur DECOURT, nous conduisent à deux catégories de conclusions nettement distinctes. Les premières sont analytiques, les secondes cliniques.

I. — Du point de vue analytique, nous avons à préciser les points suivants :

a) L'étude de la cinétique du freinage corticosurrénal par la Dexaméthasone montre que le taux des 17 Cétostéroïdes Totaux ou fractionnés tombe au voisinage d'une valeur égale à 50 % du taux de base, le troisième jour d'administration de ce corticostéroïde. Si l'on considère la décroissance des 17, 21 dihydroxy 20 Cétostéroïdes, le freinage procède en deux temps et ne se stabilise, au-dessous de 1 mg, qu'à partir du quatrième-cinquième jour. C'est pourquoi il a été décidé d'adopter un freinage d'une durée égale à cinq jours avant l'administration des gonadotropines chorioniques.

b) Le jour de la réponse maximale : en dosant les 17 Cétostéroïdes et les Phénolstéroïdes lors des deux jours qui suivent la dernière injection de HGC, nous avons pu montrer que cette réponse maximale se répartissait de manière identique entre les deux jours, si bien que pour éviter d'augmenter la durée d'une épreuve déjà longue, on a intérêt à faire le prélèvement le jour de la dernière injection.

c) Le fractionnement des 17 Cétostéroïdes pratiqué après séparation des sulfoconjugués et glucuroconjugués, nous a montré qu'avant l'épreuve, le rapport sulfate d'Androstérone sur sulfate d'Etiocholanolone est supérieur à 1 (1,9), alors que celui des glucuronides est inférieur à 1 (0,81).

Sous freinage, le rapport des sulfates diminue de façon importante (0,9), alors que celui des glucuronides varie peu (0,7).

Sous stimulation, on observe peu de différence, le rapport étant de 0,8 pour les sulfates et de 0,6 pour les glucuronides.

En pathologie, les conclusions de l'étude que nous avons réalisée dans le Service du Professeur DECOURT sont les suivantes :

1° DANS LE SYNDROME DE KLINEFELTER

Nous apportons une confirmation des résultats antérieurs, c'est-à-dire l'absence de réponse de la fonction leydigienne tant pour les androgènes que pour les phénolstéroïdes.

Il est à remarquer que chez deux sujets jeunes, la fonction endocrine est normale.

On peut donc penser que l'insuffisance leydigienne peut apparaître de façon relativement tardive dans cette affection.

2° AU COURS DES GYNÉCOMASTIES

L'augmentation des œstrogènes est exceptionnelle. Dans la majorité des cas, la réponse est normale, mais cependant dans un tiers des cas, il existe un certain degré d'insuffisance testiculaire.

Ce fait confirme les recherches antérieures et montre que le mythe de l'hyperfolliculinie doit être définitivement abandonné dans cette affection, sauf dans les cas de cancers féminisants de la corticosurrénale ou du testicule.

3° CHEZ LA PLUPART DES OLIGOASTHÉNOSPERMIQUES ET DES AZOOSPERMIQUES

Il existe une dissociation entre les fonctions endocrine et spermatique du testicule, avec une réponse normale à notre épreuve, permettant d'exclure l'existence d'une relation entre ces deux fonctions.

4° CHEZ LES SUJETS IMPUISSANTS

On constate le plus souvent une réponse normale.

5° CHEZ LES SUJETS AGÉS

L'insuffisance testiculaire apparaît tardivement aux environs de la soixante-cinquième année et parfois après soixante-dix ans.

Il existe cependant des cas où l'on constate une dissociation de la réponse avec augmentation significative des androgènes, alors que les œstrogènes restent abaissés.

II. — Du point de vue clinique, nous avons eu la possibilité d'utiliser pour notre travail l'ensemble des observations du Laboratoire

d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture, et d'étudier plus particulièrement les malades que nous avons suivis dans le Service du Professeur DECOURT.

Nous avons défini les normes de la réponse chez deux catégories de sujets ayant reçu respectivement 15.000 et 30.000 U.I. de gonadotropines chorioniques sous Dexaméthasone. Nous n'avons pas constaté de différence significative entre ces deux groupes, si bien que nous pensons que la posologie de 15.000 U.I. (5.000×3) peut être adoptée en routine clinique. En effet, après 30.000 U.I. d'HGC, l'augmentation de la fraction (Androstérone-Etiocholanolone) est de 4,1 mg, celle de la fraction Œstriol de 15,7 μ g et celle de la fraction Œstrone-Œstradiol de 14,3 μ g, alors qu'avec 15.000 U.I., elle est de 4,4 mg pour la première, de 13,4 μ g pour la deuxième et de 13,8 μ g pour la troisième.

Si maintenant nous comparons ces résultats et ceux antérieurement publiés par JAYLE et SCHOLLER après administration de 30.000 U.I. d'HGC sans Dexaméthasone, nous constatons qu'avec cette méthode l'augmentation est plus forte pour les 17 Cétostéroïdes et la fraction Œstriol, alors qu'elle est peu différente pour la fraction Œstrone-Œstradiol.

Il est certain que le freinage par la Dexaméthasone améliore la spécificité de l'épreuve, surtout en ce qui concerne l'appréciation des androgènes, alors qu'il ne semble pas avoir d'intérêt pour évaluer la capacité de production des Œstrogènes par les cellules de Leydig. Les avantages de ce procédé sont, dans une certaine mesure, contrebalancés par les inconvénients de la Dexaméthasone, négligeables sur le plan médical du fait de la brièveté de l'épreuve, plus importants sur le plan financier pour une épreuve de routine.

III. — *En conclusion générale*, cette épreuve renseigne d'une façon très précise sur l'activité fonctionnelle des cellules de Leydig. On trouve, en règle, une parfaite concordance entre les résultats obtenus et la symptomatologie clinique. En revanche, elle ne paraît pas apporter d'éléments nouveaux en pathologie endocrinienne.

Il est encore trop tôt pour tirer des conclusions sur d'éventuelles corrélations entre la fonction leydigienne et la pathologie générale.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DECOURT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. JAYLE (M.F.). — Analyse des Stéroïdes Hormonaux. (Paris, Masson éd., 1961.)
2. JAYLE (M.F.). — *Actas del III Congreso Panamericano de Endocrinologia*, Santiago du Chili, novembre 1954, p. 40.
3. JAYLE (M.F.), VALLIN (Y.), VEYRIN-FORRER (F.). — *C.R. Soc. Française de Gynécologie*, 1955, 35, 7, 329.
4. JAYLE (M.F.). — *Proceedings of The Second World Congress on Fertility and Sterility*, Naples, mai 1956, p. 426.
5. JAYLE (M.F.), GUÉGUEN (J.), VEYRIN-FORRER (F.). — *Journées Franco-Belgo-Suisses de Gynécologie et d'Obstétrique*, Bâle, juillet 1956. Supplément au volume 144 (1957), 148.
6. JAYLE (M.F.), GUÉGUEN (J.), VALLIN (Y.), VEYRIN-FORRER (F.). — *La Presse Médicale*, 1956, 64, 86, 1965.
7. JAYLE (M.F.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1956, CL, 7, 1351.
8. JAYLE (M.F.). — *Bull. Soc. Royale Belge Gyn. et Obst.*, 1957, 27, 1, 59.
9. JAYLE (M.F.), SCHOLLER (R.), HÉRON (M.), CRÉPY (O.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1958, 142, 9-10, 235.
10. JAYLE (M.F.), SCHOLLER (R.), VEYRIN-FORRER (F.). — *Clin. Chim. Acta*, 1959, 4, 401.
11. JAYLE (M.F.), SCHOLLER (R.), GARRONE (G.) et MOREL (F.). — Colloque sur la fonction endocrine du testicule, 1957, p. 201. (Paris, Masson éd.)
12. JAYLE (M.F.), BAULIEU (E.E.), SCHOLLER (R.), LISBOA (B.P.) et SAVOIE (J.C.). — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1958, 3, 455.
13. JAYLE (M.F.), SCHOLLER (R.), SPIKAKIS et HÉRON (M.). — *Clin. Chim. Acta*, 1962, 7, 212.
14. JAYLE (M.F.), SCHOLLER (R.), MAUVAIS-JARVIS (P.) et SZPER (M.). — *Clin. Chim. Acta*, 1962 (sous presse).
15. NETTER (A.), JAYLE (M.F.), MUSSET (R.), LAMBERT (A.) et MAUVAIS-JARVIS (P.). — *Ann. Endocr.*, 1960, 21, 590.

16. DECOURT (J.), JAYLE (M.F.) et MALIVAIS-JARVIS (P.). — *Presse Méd.*, 1962, 70, 365.
17. JAYLE (M.F.), DECOURT (J.) et DOUMIC (J.). — *Ann. Endocr.*, 1959, 20, 617.
18. DORFMAN (R.I.) et SHIPLEY (R.A.). — *The Androgens*. (John Wiley, 1956.)
19. DORFMAN (R.I.). — *IVth International Congress of Bioch.*, Vienna, 1958.
20. BLOCH (E.), DORFMAN (R.I.) et PINCUS (G.). — *J. Biol. Chem.*, 1957, 224, 737.
21. BLOCH (E.), PINCUS (G.) et DORFMAN (R.I.). — *Fed. Proc.*, 1956, 15, 222.
22. UNGAR (F.) et DORFMAN (R.I.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 1197.
23. HAYNES (R.C.) et BERTHET (L.). — *J. Biol. Chem.*, 1957, 225, 115.
24. KORITZ (S.B.) et PERON (F.G.). — *J. Biol. Chem.*, 1958, 230, 343.
25. BRADY (R.O.). — *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 145.
26. SAVARD (K.), DORFMAN (R.I.) et POITASSE (E.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1952, 12, 935.
27. SLAUNWHITE (W.R.) et SAMUELS (L.T.). — *J. Biol. Chem.*, 1956, 220, 341.
28. LYNN (W.S.) et BROWN (R.H.). — *J. Biol. Chem.*, 1958, 232, 1015.
29. SAVARD (K.), DORFMAN (R.I.), BAGGETT (B.) et ENGEL (L.L.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1956, 16, 1629.
30. LUCAS (W.M.) et WHITMORE (W.F. Jr). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1957, 17, 465.
31. WEST (C.D.), HOLLANDER (V.P.), KRITCHEVSKY (T.H.) et DOBRINER (K.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1952, 12, 915.
32. SLAUNWHITE (W.R.) et SANDBERG (A.A.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1958, 18, 1056.
33. DORFMAN (R.I.). — *Rec. Prog. Horm. Res.*, 1954, 9, 5.
34. BONGIOVANNI (A.M.) et EBERLEIN (W.R.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1957, 17, 238.
35. BRADLOW (H.L.) et GALLAGHER (T.T.). — *J. Biol. Chem.*, 1957, 229, 505.
36. LIEBERMAN (S.). — *Rec. Progr. Horm. Res.*, 1954, 9, 113.
37. KELLIE (A.E.) et WADE (A.P.). — *Bioch. J.*, 1957, 66, 196.
38. MIGEON (C.J.). — *J. Biol.*, 1954, 209, 767.
39. MIGEON (C.J.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1955, 15, 702.
40. BAULIEU (E.E.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1960, 20, 900.
41. BAULIEU (E.E.), WEINMANN (S.H.) et JAYLE (M.F.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1957, 39, 1371.

42. BAULIEU (E.E.), MICHAUD (G.) et CORPECHOT (C.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1961, 3-4, 1.
43. BEALL (D.). — *Bioch. J.*, 1940, 34, 1293.
44. GOLDZIEHER (J.W.) et ROBERTS (I.S.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1952, 12, 143.
45. BAGGETT (B.), ENGEL (L.), BALDERAS (L.), LANMANG, SAVARD (K.) et DORFMAN (R.I.). — *Endocr.*, 1959, 64, 600.
46. WOTIZ (H.H.), DAVIS (J.W.), LEMON (H.M.) et GUT (M.). — *J. Biol. Chem.*, 1956, 222, 487.
47. JAYLE (M.F.), HÉRON (M.), SCHOLLER (R.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1960, 7-8, 923.
48. BROWN (J.B.). — *Biochem. J.*, 1955, 60, 185.
49. WITSCHI (E.) et MENGERT (W.F.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1942, 2, 279.
50. MC CULLAGH (H.) et SCHAFFENBURG. — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1951, 11, 1403.
51. MC CULLAGH (H.) et SCHAFFENBURG. — *Am. N.Y. Acad. Sci.*, 1952, 55, 674.
52. SCHAFFENBURG et MC CULLAGH (H.). — *Endocr.*, 1954, 54, 296.
53. NELSON (W.O.). — *Fed. Proc.*, 1951, 10, 97.
54. MADDOCK (W.O.) et NELSON (W.O.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1952, 12, 985.
55. LEACH (R.B.), MADDOCK (W.O.), TOKUYAMA (I.), PAULSEN (C.A.) et NELSON (W.O.). — *Rec. Prog. Horm. Res.*, 1956, 12, 377.
56. VENNING (E.H.), HOFFMAN (M.M.) et BROWNE (J.S.L.). — *J. Biol. Chem.*, 1942, 146, 369.
57. PASCHKIS (K.I.) et RAKOFF (A.E.). — *Rec. Prog. Horm. Res.*, 1950, 5, 115.
58. LONGCHAMPT (J.). — *Exp. Ann. Bioch. Masson*, 1961, p. 205.
59. LANDAU (R.L.) et LAVES (M.L.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1959, 19, 1399.
60. HENRY (R.) et THÉVENET (M.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1959, 41, 1391.
61. KLOPPER (A.), MICHIE (E.A.) et BROWN (J.B.). — *J. Endocr.*, 1955, 12, 209.
62. COX (R.I.). — *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 1693.
63. HAMBURGER (Ch.). — *Acta Endocrinol.*, 1954, 17, 116.
64. KLINEFELTER (H.F.), REIFENSTEIN (E.C. Jr) et ALBRIGHT (F.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1942, 2, 615.
65. WARD (J.A.), KRANTZ (S.), MENDELOFF (J.) et HALTIWANGER (E.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1960, 20, 1622.

66. JAYLE (M.F.) et BAULIEU (E.E.). — *Bull. Soc. Chim. de France*, 1952, 34, 1200.
67. DINGEMANSE (E.), HUIS IN'T VELD (L.G.) et LAAT (B.M. DE). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1946, 6, 535.
68. BIRKE (G.) et PLANTIN (L.O.). — *Acta Medica Scand.*, 1954, suppl. 291-296, p. 5.
69. POND (M.H.). — *Lancet*, 1951, 2, 206.
70. ZYGMUNTOWICZ (A.S.), WOOD (M.), CHRISTO (E.) et TALBOT (N.B.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1951, 11, 578.
71. JOHNSEN (S.G.). — *Acta Endocrinol.*, 1956, 21, 127.
72. MASUDA (M.) et HOLMES (T.H.). — *Pediatrics*, 1957, 19, 424.
73. TONUTTI (E.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 2135.
74. BOISSEZON (P. DE) et PEYROT (M.). — *Arch. Soc. Cc. Méd. Montpellier*, 1934, 15, 307.
75. BOTELLA-LLUSIA (J.) et CANO (A.). — *Acta Ginécol. (Madrid)*, 1950, 1, 403.
76. BOTELLA-LLUSIA (J.). — *Gynaec.*, 1952, 133, 79.
77. ZINSSER (H.H.), ZINSSER (A.D.) et STOREY (C.M.). — *Arch. Path.*, 1950, 50, 606.
78. GREEP (R.O.), VAN DYKE (H.) et CHOW (B.F.). — *Endocrinol.*, 1942, 30, 635.
79. DICZFALUSY (E.), HOLMGREN (H.J.) et WESTMAN (A.). — *Acta Endocrinol.*, 1950, 5, 43.
80. SAKIZ (E.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1955, 149, 1744.
81. ALBRIGHT (F.), SMITH (P.H.) et FRASER (B.). — *Am. J. Med. Science*, 1942, 204, 625.
82. REIFENSTEIN (E.F.), FORBES (A.P.), ALBRIGHT (F.), DONALDSON (E.) et CAROLL (E.). — *J. Clin. Invest.*, 1945, 24, 416.
83. GOMEZ MAESTRO (D.V.). — *Acta Ginécol. (Madrid)*, 1951, 2, 573.
84. SANTOZ RUIZ (A.), GOMEZ MAESTRO (D.V.) et al. — *Arch. Med. Exper. (Madrid)*, 1951, 14, 131.
85. PLATE (W.). — *Acta Endocrinol.*, 1952, 11, 119.
86. DECIO (R.). — *Riv. Ost. et Ginec.*, 1953, 8, 687.
87. MORACCI (E.). — *Minerva Ginec.*, 1953, 5, 421.
88. BORELL (U.). — *Acta Endocr.*, 1954, 17, 13.
89. CERASUOLO (G.). — *Arch. Ostet. e Ginec.*, 1954, 59, 376.

90. CERESA (F.) et RUBINO (G.F.). — *Minerva Med.*, 1950, 2, 1115.
91. FERIN (J.) et DEVIS (R.). — *Ann. Endocr.*, 1949, 10, 563.
92. KYLE (L.H.) et O'DONOVAN (T.F.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1950, 10, 330.
93. SEGALOFF (A.), STERNBERG (W.H.) et CASKILL (C.J.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1951, 11, 936.
94. BORTH (R.), GSELL (M.) et WATTEVILLE (H. DE). — *Acta Endocr.*, 1953, 14, 316.
95. BIRKE (G.), FRANCKSON (C.) et PLANTIN (L.O.). — *Acta Endocr.*, 1954, suppl. 17, 1.
96. SILVESTRINI (F.), PASARGIKLIAN (E.) et LITTA (R.). — *Boll. Atti. Soc. Ital. Endocr.*, 1954, 4, 240.
97. DECIO (R.). — *Acta Endocr.*, 1955, 19, 185.
98. TELLEZ (A.R.), YANEZ (R.A.) et HAMUY (Y.). — *Rev. Med. Valparaiso*, 1952, 5, 274.
99. DICZFALUSY (E.). — *Acta Endocr.*, 1957, suppl. 31, p. 11.
100. HUIS IN'T VELD (L.G.), LOUWERENS (B.) et VAN DER SPEK (P.A.F.). — *Acta Endocr.*, 1961, 37, 208.
101. WILKINS (L.), LEWIS (R.A.), KLEIN (R.) et ROSENBERG (E.). — *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1950, 86, 249.
102. FRASER (C.G.), PREUSS (F.S.) et BIGFORD (W.D.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 1952, 149, 1542.
103. GELLER (J.), ALVAREZ (A.S.), GUTMAN (A.) REITAS (A. DE), GABRILOVE (J.L.) et SOFFER (L.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1958, 18, 109.
104. LAIDLAW (J.C.), REDDY (W.J.), JENKINS (D.), HAYDAR (N.A.), RENOLD (A.E.) et THORN (G.W.). — *New Engl. J. of Med.*, 1955, 253, 747.
105. KUPPERMANN (H.S.), BLATT (M.H.G.), VESELL (M.), GAGLIANI (J.), WEISBADER (H.) et VOSBURGH (L.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1955, 15, 911.
106. JAYLE (M.F.), DECOURT (J.), MAUVAIS-JARVIS (P.) et MICHARD (J.P.). — *Presse Méd.*, 1960, 51, 1923.
107. MAUVAIS-JARVIS (P.). — *Thèse Médecine*, Paris, 1960.
108. LIDDLE (G.W.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1956, 16, 557.
109. DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), MICHARD (J.P.) et MAUVAIS-JARVIS (P.). — *Ann. Endocr.*, 1958, 19, 358.
110. GENNES (L. DE), BRICAIRE (H.), MOREAU (L.) et MATHIEU DE FOSSEY. — *Presse Méd.*, 1958, 80, 1785.
111. SARETT (L.H.). — *Brit. Med. J.*, 1959, 5114, 109.

112. BUNIM (J.J.), BLACK (R.L.), LUTWAK (L.), PETERSON (R.E.), WHESON (G.D.). — *Arthritis and Rheumatism*, 1958, 4, 313.
113. DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), MICHARD (J.P.) et MAUVAIS-JARVIS (P.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1960, 6, 351.
114. MAUVAIS-JARVIS (P.). — *Sem. Hôp. (Patho. et Biol.)*, 1960, 8, 1911.
115. JAYLE (M.F.), CRÉPY (O.) et SCHOLLER (R.). — *Sem. Hôp. Paris. (Arch. Biol. Méd.)*, 1957, 33, n° 4, juin.
116. JAYLE et MALASSIS (D.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1958, 9-10, 1349-1373.
117. SCHOLLER (R.), BUSIGNY (M.) et JAYLE (M.F.). — *Patho. et Biol. VI, Arch. Soc. Franç. Biol. Méd.*, 1957, 2, 49-52.
118. JAYLE (M.F.), SCHOLLER (R.), HÉRON (M.) et MÉTAY (S.). — *Clin. Chim. Acta*, 1959, 4, 276.
119. SAVARD (K.). — *J. Biol. Chem.*, 1953, 1, 457.
120. SAVARD (K.). — *Rec. Prog. Horm. Res.*, 1954, 9, 185.
121. JAYLE (M.F.), JUDAS (O.) et CRÉPY (O.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1959, 94, 180.
122. DROSDOWSKY (M.), SCHOLLER (R.) et JAYLE (M.F.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1961, 43, 1055.
123. CALLOW (N.H.) et CALLOW (R.K.). — *Biochem. J.*, 1940, 34, 276.
124. KELLIE (A.E.) et WADE (A.P.). — *Acta Endocrinol.*, 1956, 23, 357.
125. WEINMANN (S.H.), BAULIEU (E.E.), ALFSEN (A.), LISBOA (B.) et JAYLE (M.F.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1957, 151, 454.
126. DECOURT (J.), LOUCHARTE (J.) et CLOAREC (M.). — *Ann. Endocr.*, 1958, 19, 134.
127. DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), MICHARD (J.P.) et DROSDOWSKY (M.). — *Ann. Endocr.*, 1961, 22, 974.
128. LÉON (N.), WAJCHENBERG (B.L.), MONTENEGRO (M.R.) et ULHOA-CINTRA (A.B. DE). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1959, 19, 1667.
129. DECOURT (J.). — *Rev. Prat.*, 1955, 5, 989.
130. GILBERT-DREYFUS, SAVOIE (J.C.) et SÉBAOUN (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 1.
131. DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), MICHARD (J.P.) et RAMON (C.G.). — *Ann. Endocrinol.*, 1953, 14, 892.
132. JUSTIN-BESANÇON (L.), KLOTZ (H.P.), BARBIER (P.) et VILLIAUMEY. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 9, 414.
133. GILBERT-DREYFUS et SAVOIE (J.C.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 1.

134. DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), LOUCHARD (J.) et MASSIN (J.P.). — *Sem. Hôp. Paris*, (sous presse).
 135. JAYLE (M.F.), GUÉGUEN (J.), GENET (Ph.) et PUJOL (J.). — Colloque sur la fonction spermatogénique du testicule, Paris, 10-12 juillet 1958, p. 383.
 136. MAHAUX (J.) et FRANCKSON (J.R.M.). — Problèmes actuels d'endocr. et nutr. (Expansion éd., 1961.)
 137. CALLOW (N.H.), CALLOW (R.K.) et EMMENS (C.W.). — *J. Endocr.*, 1940, 2, 88.
 138. SCOTT (W.W.) et VERMEULIN (C.). — *J. Clin. Endocr.*, 1942, 2, 450.
 139. JOHNSEN (S.G.). — *Acta Endocrinol.*, 1956, 21, 157.
 140. HELLINGA. — *Acta Endocrinol.*, 1957, suppl. 31, 148.
 141. HAMILTON (J.B.), BUNCH (L.D.) et MESTLER (G.E.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1959, 19, 535.
 142. WILKINS (L.) et CARA (J.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1954, 14, 287.
 143. LANDAU (R.L.), STIMMEL (B.F.), HUMPHREYS (E.) et CLARL (D.E.). — *J. Clin. Endocr. Métab.*, 1954, 14, 1097.
 144. MAHAUX (J.) et FRANCKSON (M.). — *Ann. Endocrinol.*, 1958, 19, 778.
 145. KLOTZ (H.P.), HEPP (J.), ZEITOUN (P.), CAURIER (D.) et CHOURAKI (M.). — *Ann. Endocrinol.*, 1961, 22, 505.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
GENERALITES	21
I — RAPPEL METABOLIQUE	23
A) Métabolisme des androgènes	23
B) Métabolisme des œstrogènes testiculaires	27
C) Métabolisme des prégnanestéroïdes testiculaires	29
II — EXPLORATION ENDOCRINIENNE	30
A) Etape statique	30
B) Etape dynamique	32
C) Freinage hypophysaire par les corticoïdes	35
TRAVAIL EXPERIMENTAL	39
A) Techniques utilisées	41
B) Freinage des corticosurrénales par la Dexaméthasone	43
C) Epreuve de stimulation testiculaire sous freinage corticosurrénal	50
APPLICATIONS CLINIQUES	61
HYPOGONADISMES	63
A) Insuffisances testiculaires primitives	63
B) Insuffisances testiculaires secondaires	67
C) Gynécosmasties	69
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	83

